Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik - Klinik A -
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. W. Schneider)

UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKOKINETIK DES ANTIARRHYTHMIKUMS DISOPYRAMID BEI EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

MARTIN BURK

1983

UNIV.
LIBRARY
OF

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0004

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik - Klinik A -
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. W. Schneider)

UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKOKINETIK DES ANTIARRHYTHMIKUMS DISOPYRAMID BEI EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

MARTIN BURK

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Peters

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Wirth

Meiner Familie

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

1. Einleitung und Fragestellung 1

2. Methodik 10
2.1. Patienten 10
2.1.1. Auswahl der Patienten 10
2.1.2. Ermittlung der klinischen Patientendaten . 10
2.1.2.1. Ermittlung der Nierenfunktion 10
2.1.2.1.1. Ermittlung der endogenen Kreatininclearance aus Serumkreatininkonzentration und renaler Kreatininexkretion 11
2.1.2.1.2. Ermittlung der endogenen Kreatininclearance durch Nomogramme 11
2.1.2.1.3. Kreatininbestimmung im Serum und Urin 13
2.1.2.2. Ermittlung der übrigen Daten 13
2.1.3. Diskussion 13
2.2. Pharmakokinetischer Versuch 15
2.2.1. Festlegung der Applikationsform und vorläufige Festlegung des kinetischen Modells 15
2.2.2. Ablauf des pharmakokinetischen Versuchs .. 16
2.3. Messung der Disopyramid-Konzentration im Serum und Urin mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) 17
2.3.1. Prinzip der angewandten Methode 17
2.3.2. Ausführung 19
2.3.2.1. Interne Standardisierung 19
2.3.2.2. Chemikalien 19
2.3.2.3. Extraktion 20

Seite

2.3.2.4. Chromatographie 22
2.3.2.4.1. Stationäre Phase der analytischen Säule 22
2.3.2.4.2. Stationäre Phase der Vorsäule 22
2.3.2.4.3. Mobile Phase 23
2.3.2.5. Apparatives 23
2.3.2.6. Auswertung 24
2.3.3. Methodische Qualität 25
2.3.3.1. Wiederfindungsrate 25
2.3.3.2. Chromatographische Optimierung 26
2.3.3.3. Arbeitsbereich der Methode 27
2.3.3.4. Statistische Qualitätskontrolle 28
2.3.4. Diskussion zur HPLC-Methodik 28
2.4. Auswertung der Disopyramid-Serumkonzentration-Zeit-Kurven 31
2.4.1. Das mathematische Prinzip 31
2.4.1.1. Nichtlineare Regressionsanalyse 31
2.4.1.2. Ermittlung der kinetischen Parameter . 32
2.4.2. Beschreibung des FORTRAN-Computerprogramms "CURFIT" 35
2.4.3. Austestung des Programms 37
2.4.4. Diskussion 38
2.5. Statistische Auswertung 39
2.5.1. Verwendete statistische Verfahren 39
2.5.1.1. Einfache deskriptive Statistik 40
2.5.1.2. Lineare Regressionsanalyse 40
2.5.2. Auswahl der Variablen 41
2.5.3. Diskussion 42

3. Ergebnisse zum klinisch-pharmakologischen Versuch .. 44
3.1. Daten der Patienten 44
3.1.1. Altersverteilung und Körpermaße der Patienten 44

Seite

3.1.2. Daten zur Nierenfunktion 44
3.1.2.1. Serumkreatininkonzentration 44
3.1.2.2. Endogene Kreatininclearance 44
3.1.3. Übrige Parameter 45
3.1.4. Zusammenhänge zwischen den klinischen Daten 46
3.2. Kongruenz der Serumkonzentration-Zeit-Kurven mit kinetischem Modell 47
3.3. Pharmakokinetische Daten von Disopyramid 48
3.3.1. Verteilungsvolumina 48
3.3.1.1. Vd_{ss} und Vd_{β} 48
3.3.1.2. Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments V_1 48
3.3.2. Clearances 48
3.3.2.1. Disopyramid-Körperclearance 49
3.3.2.2. Renale Disopyramid-Clearance 49
3.3.2.3. Extrarenale Disopyramid-Clearance 49
3.3.3. Halbwertzeit von Disopyramid 50
3.3.3.1. Distributionshalbwertzeit 50
3.3.3.2. Eliminationshalbwertzeit 50
3.3.4. Erhaltungsdosis 51
3.3.4.1. Erhaltungsdosis aus Bolusversuch. 51
3.3.4.2. Disopyramid-Serumkonzentrationen unter Langzeitapplikation am Beispiel eines Patienten 51
3.3.5. Konzentrationen des Metaboliten im Serum 52
3.3.5.1. Metabolit im Serum bei Einzelgabe 52
3.3.5.2. Metabolit im Serum bei Langzeitapplikation 53
3.4. Zusammenhang zwischen klinischen und kinetischen Daten 53
3.4.1. Abhängigkeit der Kinetik von der Nierenfunktion 53
3.4.1.1. Abhängigkeit kinetischer Parameter von einzelnen klinischen Variablen 54

Seite

3.4.1.2. Ergebnisse zur multiplen linearen Regressionsanalyse 57

3.4.2. Einbeziehung weiterer klinischer Daten 60

4. Diskussion 62

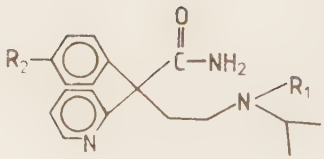
5. Zusammenfassung 88

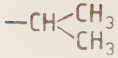
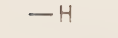
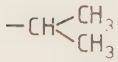
6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung

Die antiarrhythmische Substanz Disopyramid, chemisch 4-Diisopropylamino-2-phenyl-2-(2-pyridyl)-butyramid (Abb.1), wurde erstmals von Mokler und Van Arman (1962) beschrieben. Disopyramid ist ein effektives Antiarrythmikum bei der Behandlung von ventrikulären Extrasystolen (Breithardt et al. 1976, Breithardt et al. 1982, Deano et al. 1977, De Backer et al. 1981, Hulting und Jansson 1977, Kimura et al. 1980, Neuss et al. 1979, Olbermann et al. 1976, Smith et al. 1975, Stauch et al. 1976, Vismara et al. 1974) und der Therapie und Prophylaxe von ventrikulären Tachykardien (Breithardt et al. 1981, Breithardt et al. 1982, Deano et al. 1977, De Backer et al. 1981, Vismara et al. 1977). Außerdem kann es bei supraventrikulären Tachyarrhythmien mit Erfolg eingesetzt werden (Breithardt et al. 1976, Deano et al. 1977, De Backer et al. 1981, Härtel et al. 1974, Kimura et al. 1980).
Nach weitgehend übereinstimmender Ansicht verringert Disopyramid an der Herzmuskelzelle die Anstiegssteilheit der schnellen Depolarisationsphase (Phase 0) und deren Potentialhöhe, die Aktionspotentialdauer bzw. die effektive Refraktärzeit (Phase 3) ohne Veränderung des Ruhemembranpotentials. Disopyramid ist somit in seinen elektrophysiologischen Wirkungen den antiarrhythmischen Substanzen Chinidin und Procainamid vergleichbar und wird demnach der Klasse I der Antiarrhythmika zugeordnet (Danilo et al. 1977, Dreifus 1975, Kojima 1981, Kus und Sasyniuk 1975, Scholz 1976, Sekiya und Vaughan Williams 1963, Yeh

Abb.1: Strukturformeln von Disopyramid (DIS), Mono-N-desalkyl-Disopyramid (MND) und P-chloro-Disopyramid (PCD)



	R_1	R_2	
	$-CH(CH_3)_2$	—H	DIS
	—H	—H	MND
	$-CH(CH_3)_2$	—Cl	PCD

et al. 1973).
Die am intakten Herzen gewonnenen, teilweise widersprüchlichen Beobachtungen über den Einfluß auf die Sinusknotenautomatie, die Leitungszeiten und Refraktärzeiten von Atrium, AV-Knoten und ventrikulärem Reizleitungssystem (Befeler et al. 1975, Breithardt et al. 1975, Dean und Ferguson 1971, Desai et al. 1979, Hombach et al. 1978, Josephson et al. 1973, Marrot et al. 1976, Patterson et al. 1980, Seipel et al. 1975, Spurrell et al. 1975) können wahrscheinlich auf unterschiedliche aktuelle Ausprägungen der direkten membrandepressiven und der deutlichen anticholinergen, atropinähnlichen Wirkung von Disopyramid (Baines et al. 1976, Mokler und Hillman 1972, Mirro et al. 1978) zurückgeführt werden (Birkhead und Vaughan Williams 1977, Koch-Weser 1979). Eine zwischen normalem und ischämischem Myokard differente Wirkung scheint für den antiarrhythmischen Effekt bedeutsam zu sein (Levites und Anderson 1979, Sasyniuk und Kus 1976).
Aus dem substanzeigenen anticholinergen Effekt erklären sich die häufiger berichteten Nebenwirkungen, wie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Nausea, Obstipation und Harnverhaltung (Heel et al. 1978). Obwohl auch diese im Einzelfall zum Absetzen der Disopyramid-Therapie zwingen können, sind die selteneren unerwünschten Wirkungen auf die kardiale Reizleitung, die kardiale Kontraktilität und auf die Hämodynamik als folgenschwerer anzusehen. Sie resultieren aus dem Zusammenspiel zwischen der kardiodepressiven und der anticholinergen Wirkkomponente des Disopyramid. Es kann eine Verzögerung der Reizleitung oder eine Verschlimmerung von präexistenten Arrhythmien erwartet werden (De Backer

et al. 1981), insbesondere ist Vorsicht bei Patienten mit "Sinusknotensyndrom" geboten (Breithardt et al. 1975). Bedeutsam ist die negativ inotrope Wirkung von Disopyramid, die zu einer Verringerung der Kontraktionskraft mit Ausbildung oder Verschlimmerung von klinischen Zeichen der Insuffizienz führen kann (Boland et al. 1976, Breithardt et al. 1978, Hulting und Rosenhamer 1976, Jensen et al. 1975, Martin et al. 1980, Naqvi et al. 1979, Podrid et al. 1980, Vismara et al. 1977). Bei wenigen Patienten traten unter der Therapie mit Disopyramid Nebenwirkungen wie Photosensibilisierung, akute Psychosen, intrahepatische Cholestase oder Agranulozytose auf, die nach Absetzen des Präparates reversibel waren (s.Heel et al. 1978).

Disopyramid ist als intravenöse und als orale Applikationsform verfügbar. Die systemische Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe kann nach verschiedenen Untersuchungen an gesunden Probanden mit etwa 70 bis 100 % als fast vollständig angesehen werden (Bryson et al. 1978, Cunningham et al. 1978, Dubetz et al. 1978, Hinderling und Garrett 1976a, Karim 1975). Gemessen aus den Gesamtplasma-oder -serumkonzentrationen, weist Disopyramid eine relativ schnelle Absorptionsphase mit einer Halbwertzeit von etwa 30 Minuten auf (Aitio et al. 1982, Bryson et al. 1978). Disopyramid unterliegt keinem (Cunningham et al. 1978) oder nur einem geringen "First-pass"-Metabolismus von ca. 15 % der applizierten Dosis (Hinderling und Garrett 1976a). Die Metabolisierung erfolgt vermutlich am mikrosomalen P-450-abhängigen Monooxygenasesystem der Leber zum mono-N-desalkylierten Derivat (Aitio und Aitio 1979). Beim Menschen finden

sich nach oraler Einzelgabe im Urin etwa 50 % einer Dosis unverändert und etwa 25 % der Dosis als mono-N-desalkylierter Metabolit (Aitio et al. 1982, Bryson et al. 1978, Cunningham et al. 1977, Cunningham et al. 1978, Hinderling und Garrett 1976a, Karim 1975). Das restliche Viertel einer Dosis ist in den Faeces etwa zu zwei Dritteln als Metabolit und einem Drittel als unveränderte Substanz nachzuweisen (Karim 1975). Andere Metaboliten spielen beim Menschen nur eine ganz untergeordnete Rolle. Während der Hauptmetabolit bei singulärer intravenöser Gabe nur sehr niedrige Serum- oder Plasmakonzentrationen erreicht, kann er bei einmaliger oraler Gabe ohne Schwierigkeiten nachgewiesen werden (Aitio et al. 1982, Hinderling und Garrett 1976a). Bei längerfristiger Therapie können Plasmaspiegel des Metaboliten beobachtet werden, die diejenigen der Muttersubstanz übertreffen. Dies wird auf enzyminduzierende Eigenschaften von Disopyramid oder anderer, gleichzeitig applizierter Pharmaka zurückgeführt (Aitio 1981, Aitio und Aitio 1979, Aitio und Vuorenmaa 1980). Der klinische Stellenwert des Metaboliten ist bisher nicht geklärt. Seine antiarrhythmische Potenz wird mit etwa 25 % und seine anticholinerge Aktivität mit dem Vierfachen des Disopyramids angegeben. Außerdem soll er im Gegensatz zur Ausgangssubstanz eine positiv inotrope Wirkung haben (Baines et al. 1976, Grant et al. 1978).

Nach intravenöser Gabe von Disopyramid als Bolusinjektion folgt einer raschen Phase der Verteilung mit einer Halbwertzeit von 2-5 Minuten (Bryson et al. 1978, Cunningham et al. 1977, Karim et al. 1975) eine längere Eliminationsphase mit einer Halbwertzeit von 3,9 bis 10,5 Stunden (Bryson et al. 1978, Cunningham et al. 1977, Cunningham et al. 1978, Dubetz et al.

1978, Giacomini et al. 1982, Karim 1975). Nach oraler Applikation konnte die Dauer der Eliminationshalbwertzeit in etwa gleicher Höhe gemessen werden (Bryson et al. 1978, Karim 1975, Lima et al. 1981, Ranney et al. 1971). Das von der Substanz eingenommene fiktive Verteilungsvolumen wird bei gesunden Probanden zwischen 23 und 107 l angegeben (Bryson et al. 1978, Karim 1975, Ranney et al. 1971). In anderen Untersuchungen liegt es zwischen 0,35 und 0,77 l/kg Körpergewicht (Dubetz et al. 1978, Giacomini 1982). Die aus diesen Daten ableitbare totale Körperclearance für Disopyramid schwankt zwischen 40 und 200 ml/min (Bryson et al. 1978, Ranney et al. 1971), bzw. zwischen 0,55 und 1,8 ml/min/kg Körpergewicht (Dubetz et al. 1978, Giacomini 1982).

Disopyramid ist im Plasma vorwiegend an das saure α_1 - Glycoprotein und in geringem Maße an Albumin gebunden (Lima et al. 1981). Die Plasmaeiweißbindung zeigt eine deutliche interindividuelle Variabilität und ist, mit Sättigungscharakteristik, konzentrationsabhängig (Aitio et al. 1982, Bredesen et al. 1982, David et al. 1980, Giacomini et al. 1982, Johnston und Hamer 1982, Lima et al. 1982, Meffin et al. 1979). Die unter Zugrundelegung der Gesamtplasmakonzentrationen auftretenden Inkongruenzen zu einem offenen 2-Kompartiment-Modell (Cunningham et al. 1978, Lawrence et al. 1979) lassen sich bei Verwendung der Konzentrationen der nicht eiweißgebundenen Disopyramidfraktion aufheben (Bryson et al. 1981, Meffin et al. 1982, Hinderling und Garrett 1976a, Lima et al. 1981, Meffin et al. 1979). Die dann errechnete mittlere Eliminationshalbwertzeit von Disopyramid ist kürzer (3,8 und 4,5 h) (Hinderling und Garrett 1976a, Meffin et al. 1979), das fiktive Verteilungsvolumen größer (80 bis 200 l) und

die Körperclearance mit etwa 230 bis 700 ml/min deutlich höher als bei Verwendung der Gesamtplasmakonzentration (Giacomini et al. 1982, Hinderling und Garrett 1976a, Meffin et al. 1979). Die Körperclearance teilt sich etwa zur Hälfte auf in renale und metabolische Clearance (Bryson et al. 1978, Giacomini et al. 1982, Hinderling und Garrett 1976a). Die renale Clearance ist abhängig von der Gesamtplasmakonzentration von Disopyramid, aber unabhängig von der eiweißungebundenen Plasmakonzentration (Giacomini et al. 1982, Hinderling und Garrett 1976a). Die renale Clearance ist unabhängig vom pH (Cunningham et al. 1977) und der Flußrate des Urins (Hinderling und Garrett 1976a). Die renale Clearance liegt, gestützt auf ungebundene Disopyramid-Plasmakonzentrationen, in der Größenordnung der glomerulären Filtrationsrate. Eine Netto-Sekretion für Disopyramid findet in der Niere nicht statt (Hinderling und Garrett 1976a). Andere Untersucher vermuten eine Abhängigkeit der renalen Disopyramid-Clearance von dem Urinfluß (Aitio et al. 1982). Außerdem wird eine zusätzliche tubuläre Sekretion des Pharmakons angenommen (Aitio et al. 1982, Cunningham et al. 1977).

Aus den erwähnten pharmakokinetischen Studien an gesunden Probanden lassen sich mögliche Änderungen der Kinetik von Disopyramid unter anderem bei gestörter Leber- und/oder Nierenfunktion erwarten. Außerdem ist ein eventueller Einfluß einer Herzerkrankung, bei der das Risiko von Nebenwirkungen unter Disopyramid-Therapie erheblich erhöht ist (Podrid et al. 1980), auf die Kinetik von Bedeutung. Zum Einfluß einer Leberschädigung auf die Kinetik liegen bisher keine Mitteilungen vor.

Demgegenüber wurden zum Einfluß einer Herzerkrankung auf die Pharmakokinetik von Disopyramid mehrere Untersuchungen veröffentlicht.Die Aussagen der einzelnen Arbeiten sind jedoch nicht einheitlich. Bei akutem Myokardinfakt wird teilweise eine verminderte Bioverfügbarkeit bei gleichbleibender Elimination von Disopyramid beschrieben (Jounela et al. 1982, Ward und Kinghorn 1976), während andere Untersucher eine deutliche Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit herausstellen (Ilett et al. 1979). Das fiktive Verteilungsvolumen von Disopyramid verändert sich uneinheitlich. Jedoch fanden Bryson et al. (1982) bei Patienten einige Tage nach überstandenem Myokardinfarkt eine reduzierte Körperclearance und ein vermindertes Verteilungsvolumen bei, im Vergleich zu Gesunden, unveränderter Bioverfügbarkeit und normaler Eliminationshalbwertzeit. Eine Herzmuskelinsuffizienz scheint ingesamt eine Reduktion der Körperelimination mit Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit und einer Verminderung der Körperclearance, verbunden mit einem verkleinerten Verteilungsvolumen von Disopyramid zur Folge zu haben (Hulting und Jansson 1977, Hulting und Rosenhamer 1976, Landmark et al. 1981, Rangno et al. 1976).

Demgegenüber liegen nur wenige Untersuchungen zum Einfluß einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Disopyramid vor. Eine Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit und eine Verminderung der Körperclearance konnte bei einzelnen Patienten beobachtet werden (Aitio et al. 1982, Whiting und Elliott 1977). Es ließen sich auch Hinweise auf eine zugunsten der Metabolisierung veränderte Elimination mit höheren relativen Metabolitkonzentrationen finden

(Aitio 1982, Aitio und Vuorenma 1980). Während oberhalb einer Kreatininclearance von 60 ml/min keine nennenswerte Beeinflussung der Disopyramidelimination beobachtet wurde, war unterhalb dieser Grenze eine lineare, enge Beziehung zwischen Nierenfunktion und Eliminationskonstante festzustellen. Zusätzlich wurde eine verringerte Körperclearance und ein vermindertes Verteilungsvolumen errechnet (Rangno et al. 1976). Shen et al. (1980) konnten diese Ergebnisse überwiegend bestätigen, beobachteten jedoch eine Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit im Vergleich zu gesunden Probanden erst unterhalb einer Kreatininclearance von 40 ml/min. Andere Autoren konnten diesen Sachzusammenhang nicht nachweisen. Sie ermittelten ebenfalls insgesamt eine Verlängerung der Disopyramid-Elimination bei Niereninsuffizienten, allerdings wegen großer interindividueller Varianz ohne direkte Beziehung zur Nierenfunktion. Das Verteilungsvolumen war nicht reduziert (Johnston et al. 1980).
Diese an kleinen Patientenzahlen mit verschiedenen Methoden erhobenen Befunde sind also nicht ohne Widerspruch, insbesondere werden aus ihnen unterschiedliche therapeutische Empfehlungen abgeleitet (Johnston et al. 1980, Shen et al. 1980, Whiting und Elliott 1977). Darüberhinaus wird durch andere Autoren die Folgerung gezogen, daß die Applikation von Disopyramid bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung kontraindiziert sei*.

---

*Wissenschaftliche Information, Albert-Roussel Pharma GmbH, Wiesbaden

Untersuchungen, die einen einfachen, linearen Zusammenhang zwischen Serum- oder Plasmakonzentration und dem pharmakodynamischen Effekt von Disopyramid (wie frequenzkorrigierter QT-Zeit) herausstellen (Bryson et al. 1978, Hinderling und Garrett 1976b, Hulting und Rosenhamer 1976, Whiting et al. 1980), weisen Umsetzungsversuche von kinetischen Größen in Dosierungsempfehlungen als prinzipiell richtig aus, ähnlich wie klinische Beobachtungen und Tierversuche, die ebenfalls einen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang vermuten lassen (Niarchos 1976, Patterson et al. 1980, Vismara et al. 1977).
Korrekturen in der Dosierung können sich somit direkt auf den antiarrhythmischen Effekt niederschlagen.
Es ist demnach sicherlich von klinisch-praktischer Bedeutung, wenn aus den bisherigen pharmakokinetischen Untersuchungen über den Einfluß der Nierenfunktionseinschränkung auf die Kinetik von Disopyramid eine gewisse Unsicherheit in den Therapierichtlinien resultiert. Die vorliegende Studie wurde konzipiert, um an einem größeren Krankengut mit unterschiedlichen Graden der Nierenfunktionseinschränkung der Frage der Eliminationskinetik von Disopyramid nachzugehen und dabei - im Unterschied zu vorherigen Arbeiten - auch den Einfluß zusätzlicher klinischer Faktoren auf die Pharmakokinetik von Disopyramid zu klären.

2. Methodik

2.1. Patienten

2.1.1. Auswahl der Patienten

Entsprechend der erwähnten Fragestellung der Studie wurden Patienten ausgewählt, bei denen eine chronisch eingeschränkte, stabile Nierenfunktion vorlag. Hierbei wurde eine möglichst große Bandbreite der Nierenfunktionseinschränkung berücksichtigt. Ausschlußkriterien für diese Studie waren eine hochgradige Herzmuskelinsuffizienz, die Anwendung von extrakorporalem Dialyseverfahren und Reizleitungsstörungen.
Jeder Patient wurde vom behandelnden Arzt ausführlich über den Sinn dieser Studie und die möglichen Nebenwirkungen der Medikamente aufgeklärt. Erst nach Einwilligung wurde er in die Studie aufgenommen. Die Anzahl der zu untersuchenden Patienten wurde vorweg willkürlich auf 30 festgesetzt.

2.1.2. Ermittlung der klinischen Patientendaten

2.1.2.1. Ermittlung der Nierenfunktion

Die Ausscheidungsfunktion der Niere wird durch die glomeruläre Filtration, tubuläre Sekretion und Reabsorption bestimmt. In der klinischen Praxis wird überwiegend die glomeruläre Filtrationsrate herangezogen. Die glomeruläre Filtrationsrate entspricht der Inulinclearance, die aber technisch nicht einfach und zeitaufwendig zu bestimmen ist (Skov 1970, Haycock 1981). Wir entschlossen uns daher, die in der Literatur und klinischen Praxis häufig benutzte endogene Kreatininclearance zur Beschreibung der Nierenfunktion zu ver-

wenden.

2.1.2.1.1. Ermittlung der endogenen Kreatininclearance aus Serumkreatininkonzentration und renaler Kreatininexkretion

Die endogene Kreatininclearance wird üblicherweise durch Messung der Serumkreatininkonzentration und der Ausscheidungsrate von Kreatinin im Urin bestimmt. Um Urinsammelfehler zu reduzieren, wird üblicherweise eine 24-stündige Urinsammlung zugrundegelegt (Camara et al. 1951, Haycock 1981). Nach Bestimmung der genauen Sammeldauer (T), des gesammelten Urinvolumens (V), der Serum- (Cr_S) und der Urinkonzentration (Cr_U) des Kreatinins (s. unten) kann die endogene Kreatininclearance (Cl_{Cr}) nach folgender Beziehung errechnet werden:

$$Cl_{Cr} = \frac{V \cdot Cr_U}{Cr_S \cdot T} \qquad (1).$$

In der vorliegenden Untersuchung konnten nicht alle Patienten den Urin über 24 Stunden sammeln. Es wurden daher jeweils die entsprechende Sammeldauer nach Gleichung (1) berücksichtigt. Drei Patienten sammelten am Untersuchungstag nicht in zufriedenstellender Weise Urin, bei einem konnte allerdings am Tag vor der kinetischen Untersuchung die endogene Kreatininclearance ermittelt werden.

2.1.2.1.2. Ermittlung der endogenen Kreatininclearance durch Nomogramme

Um die Fehlermöglichkeit der Urinsammlung zu umgehen

und um genauere Werte für die endogene Kreatininclearance zu gewinnen, wurden mehrere Nomogramme entwickelt, wobei aus der Serumkreatininkonzentration und weiteren Daten des Patienten wie Alter, Geschlecht und Körpergewicht, die aktuelle Kreatininexkretionsrate geschätzt wird. Wir wählten ein sehr häufig verwandtes (Cockcroft und Gault 1976) und ein relativ komplexes Verfahren aus (Hallynck et al. 1981a) und verglichen die hiermit ermittelten Nierenfunktionswerte mit der gängigen Methode, bei der aus Serumkonzentration und Kreatininexkretionsrate im Urin die renale Kreatininclearance bestimmt wird. Das ältere Verfahren von Cockcroft und Gault ist gut bekannt und berechnet die endogene Kreatininclearance in ml/min (Cl_{Cr}) aus Alter (A), Körpergewicht in kg (G) und Serumkreatininkonzentration (in mg/100 ml) (Cr_S)

$$\text{für Männer:} \quad Cl_{Cr} = \frac{(140 - A) \cdot G}{72 \cdot Cr_S} \qquad (2),$$

$$\text{für Frauen:} \quad Cl_{Cr} = Cl_{Cr\ (Männer)} \cdot (1\text{-}0{,}15) \qquad (3).$$

Diese Werte wurden auf die Körperoberfläche (BSA, in m^2) standardisiert. Die Körperoberfläche wurde nach dem von DuBois und DuBois angegebenen Verfahren (DuBois und DuBois 1916) ermittelt ($Cl_{Cr\ BSA}$, in ml/min/1,73m^2). Das zweite Verfahren von Hallynck und Mitarbeitern stellt ein Nomogramm zur Verfügung, aus dem bei bekanntem Alter die renale Kreatininexkretionsrate (E) abzulesen ist. Die endogene Kreatininclearance ($Cl_{Cr\ LBM}$) wird dann aus folgender Gleichung und der Serumkreatininkonzentration (Cr_S, in mg/100 ml) errechnet:

$$Cl_{Cr\ LBM} = \frac{E}{Cr_S} \qquad (4).$$

$Cl_{Cr\ LBM}$ wird in ml/min/50 kg Körpermagermasse angegeben. Will man (aus Vergleichsgründen) in ml/min umrechnen, muß z.B. mit Hilfe folgender Gleichungen die Körpermagermasse (LBM, in kg) bekannt sein (Hallynck et al. 1981b)

$$\text{für Männer: } LBM = 1{,}10 \cdot G - 128 \cdot (G^2/H^2) \quad (5),$$

$$\text{für Frauen: } LBM = 1{,}07 \cdot G - 148 \cdot (G^2/H^2) \quad (6),$$

(Körpergewicht (G) in kg, Körpergröße (H) in cm).

2.1.2.1.3. Kreatininbestimmung im Serum und Urin

Die Kreatininkonzentration wurde nach der Methode von Jaffe bestimmt (Folin 1914a, Folin 1914b, Jaffe 1886).

2.1.2.2. Ermittlung der übrigen Daten

Neben den schon genannten Größen Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Körpermagermasse und Körperoberfläche interessieren vor allem andere applizierte Pharmaka und klinische Diagnosen. Eine Herzinsuffizienz wurde in vier Schweregrade entsprechend der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) eingeteilt.

2.1.3. Diskussion

Die Jaffe-Reaktion stellt eine weit gebräuchliche, aber nicht spezifische, die Serumkreatininkonzentration gegebenenfalls zu hoch einschätzende, Bestimmungsmethode

für Kreatinin dar. Zusätzlich ist bekannt, daß Kreatinin bei höheren Serumkonzentrationen nicht nur, wie von einem idealen Marker der glomerulären Filtrationsrate zu erwarten, filtriert, sondern auch im proximalen Tubulus sezerniert wird (Haycock 1981). Hieraus resultieren verschiedene Angaben über die im Vergleich zur exakten Inulinclearance unterlegene endogene Kreatininclearance (Berlyne et al. 1964, Carrie et al. 1980, Hood et al. 1971, Skov 1970). Allerdings können sich diese gegensätzlichen systematischen Fehler bei der Anwendung der endogenen Kreatininclearance zumindest teilweise aufheben und klinisch in vielen Fällen sogar bedeutungslos werden (Arrant et al. 1972, Haycock 1981). Aufgrund der leichten Anwendbarkeit wird die endogene Kreatininclearance vor allem in pharmakokinetischen Untersuchungen der Nierenfunktion äquivalent gesetzt und mit kinetischen Parametern mit gutem Erfolg korreliert (z.B. Gibson et al. 1982, McHenry et al. 1971). Wichtiger als die genannten Einschränkungen scheint die Schwierigkeit zu sein, eine vollständige Urinsammlung unter normalen klinischen Bedingungen durchzuführen (Hallynck et al. 1981a, Haycock 1981). Deswegen wurden verschiedene Nomogramme entwickelt, die allein aus der Serumkreatininkonzentration und anderen Daten des Patienten die endogene Kreatininclearance abschätzen lassen (s.o., außerdem Jelliffe 1973, Siersbaek-Nielsen et al. 1971). Außer der verbreiteten Methode nach Cockcroft und Gault wurde von uns ein Verfahren von Hallynck und Mitarbeitern ausgewählt, das vor allem bei schlanken und übergewichtigen Patienten eine noch bessere Abschätzung der endogenen Kreatininclearance verspricht, da sie auf die Körpermagermasse des Patienten und damit auf das Verteilungsvolumen des

Kreatinins bezogen wird (Hallynck et al. 1981a).

2.2. Pharmakokinetischer Versuch

2.2.1. Festlegung der Applikationsform und vorläufige Festlegung des kinetischen Modells

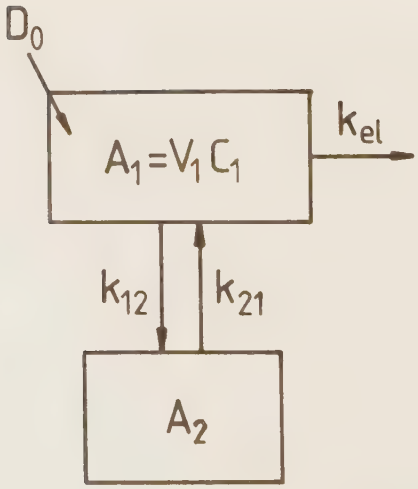
Geplant war die Evaluation pharmakokinetischer Parameter aus den bei einmaliger Applikation entstehenden Blutspiegelverläufen. Obwohl aus den bei Einmalgaben ermittelten kinetischen Parametern nicht immer auf die therapeutische Vielfach-Dosis-Situation geschlossen werden kann, hat sich die oft geübte Beschränkung auf die versuchstechnisch und mathematisch einfacher zu handhabende Einfach-Dosis fördernd auf die Pharmakokinetik ausgewirkt (Wagner 1975).
Prinzipiell stehen die perorale und die parenterale, vor allem intravenöse Applikationsform bei kinetischen Untersuchungen zur Auswahl. Die orale Gabe ist der Klinik angemessener, da sie die normale Verordnungsform bei chronischer Anwendung darstellt. Durch sie werden gleichmäßigere Blutspiegelverläufe als bei der intravenösen Injektion erzielt. Außerdem erlaubt sie, den Einfluß der intestinalen Absorption in die Resultate einzubeziehen. Die volle Beurteilung der Bioverfügbarkeit erfordert jedoch die zusätzliche intravenöse Anwendung (Wagner 1975), so daß der kinetische Versuch in der Klinik undurchführbar und für die Patienten praktisch unzumutbar würde.
Die im folgenden geschilderte Beschränkung auf die intravenöse Injektion ergibt eine verläßliche Ermittlung kinetischer Parameter unter gleichzeitig gewahrter Interpretierbarkeit.
Während einige Untersucher angeben, die i.v. Kinetik

von Disopyramid sei ausreichend durch ein 1-Kompartiment-Modell zu beschreiben (Bryson et al. 1978, Dubetz et al. 1978), spricht die Beobachtung einer zusätzlichen schnellen Distributionsphase für die Berechtigung, die Blutspiegelverläufe einem 2-Kompartiment-Modell anzupassen (Bryson et al. 1977, Cunningham et al. 1977, Hinderling und Garrett 1976, Karim 1975, Lawrence et al. 1979). Die Blutentnahmezeiten mußten in unserer Studie deshalb so gewählt werden, daß eine solche schnelle Verteilungsphase erfaßt werden konnte.
Das für die späteren Auswertungen herangezogene Modell kann als ein offenes 2-Kompartiment-Modell mit Einmalgabe beschrieben werden (Wagner 1975) (Abb. 2).

2.2.2. Ablauf des pharmakokinetischen Versuchs

Der Ablauf eines pharmakokinetischen Versuchs war wie folgt: Jeder Patient erhielt innerhalb von zwei Minuten einen intravenösen Bolus von 64,4 bis 128,8 mg Disopyramid-Phosphat (entsprechend 50 bis 100 mg Disopyramid-Base). Eine Kunststoffverweilkanüle, angelegt an einem Unterarm und langsam kontinuierlich mit einer isotonen Kochsalzlösung gespült, erlaubte fortlaufende Blutentnahmen. Vor jeder Blutentnahme wurden 2 ml Blut verworfen, um Verdünnungseffekte zu vermeiden. Vor Gabe des Bolus und nach etwa 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240, 480 und 1440 Minuten nach Beginn des Bolus wurden Blutproben gewonnen. Es wurden jeweils die genauen Entnahmezeiten notiert und ausschließlich für alle Berechnungen verwendet. Bei einigen Patienten wurden zusätzliche Blutentnahmen eingefügt, bei anderen einzelne Entnahmen fortgelassen, um ihnen nicht zu große Blutmengen zu entziehen. Zur Kontrolle wurde vor

Abb.2: Darstellung des offenen 2-Kompartiment-Modells mit Bolusgabe und Elimination aus dem zentralen Kompartiment. D_o: Bolusdosis; A_n: Menge des Pharmakons im Kompartiment n; V_1, C_1: Volumen bzw. Pharmakon-Konzentration im zentralen Kompartiment; k_{12}, k_{21}, k_{el}: pharmakokinetische Konstanten 1. Ordnung



und während der Bolusgabe ein Standard-Extremitäten-EKG abgeleitet, das später zu den Blutentnahmezeiten wiederholt wurde. Urin wurde portionsweise bis zu insgesamt 24 Stunden nach genauer Instruktion des Patienten gesammelt, um Fehler durch Urinverlust möglichst zu verringern. Sammelzeiten (auch relativ zum Versuchsbeginn) und Urinmengen wurden registriert. In einigen Fällen mußte aus technischen Gründen oder auch wegen der Datenzuverlässigkeit eine kürzere Gesamtsammeldauer als 24 Stunden genügen. Die Patienten waren während der Versuchsdauer der normalen Stationsroutine unterworfen, verblieben aber während der ersten Versuchsstunden in liegender Position. Auch in der übrigen Versuchszeit entstanden nur geringe körperliche Belastungen.
Bei den Blutproben wurde die spontane Gerinnung abgewartet, und innerhalb einer Stunde nach Entnahme mit Zentrifugation bei etwa 2000 g das Serum von den korpuskulären Blutbestandteilen getrennt. Die Serumproben und Urinportionen wurden bei -20 °C tiefgefroren bis zur Analyse gelagert.

2.3. Messung der Disopyramid-Konzentration im Serum und Urin mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Zur Ermittlung der Disopyramid-Konzentrationen im Serum und im Urin bedienten wir uns der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC).

2.3.1. Prinzip der angewandten Methode

Es wurde eine Modifikation der "reversed-phase" - Flüssigkeitschromatographie angewandt. Eine unpolare stationäre

Phase, chemisch modifiziertes Kieselgel, wird kontinuierlich in einer Richtung von einer wässrigen, polaren mobilen Phase überspült. Da Disopyramid und seine Derivate (Abb. 1) schwache Basen sind (pK_a ca. 9, Cunningham et al. 1977, Hinderling et al. 1974), mußte für eine optimale Analyse die Ionisierung verhindert werden (Engelhardt 1977). Die theoretische Möglichkeit, in einem alkalischen Eluenten die Ionenbildung zu unterdrücken, findet seine Grenzen in der in basischem Milieu eingeschränkten Stabilität der "reversed-phase"-Materialien (Engelhardt 1977, Lee 1982). Im sauren Milieu ist allerdings mit Hilfe einer schwachen anorganischen oder organischen Base eine "Ionenpaar"-Bildung möglich und damit die Entstehung größerer, unpolarer Molekül-Komplexe (Engelhardt 1977, Sokolowski und Wahlung 1980). Die Wechselwirkung zwischen stationärer und mobiler Phase, Additiv und zu chromatographierender Substanz sind komplex (Bidlingmeyer et al. 1979, Sokolowski und Wahlund 1980). Als Folge ist jedenfalls die mehr oder minder starke Retention der Substanzen auf der chromatographischen Säule zu verzeichnen, die sich mit dem Kapazitätsverhältnis k' aus Totzeit t_o und Retentionszeit t_R als für jede Substanz charakteristisch beschreiben läßt (Engelhardt 1977):

$$k' = (t_R - t_o) / t_o \qquad (7).$$

Die auch bei uns nicht idealen Eigenschaften der verwendeten Säulenpackung erforderten die zusätzliche Addition einer hydrophoben organischen Ammoniumverbindung zur Reduktion von auftretenden Peak-Asymmetrien und Peak-Verbreiterungen (Sokolowski und Wahlund 1980).

2.3.2. Ausführung

2.3.2.1. Interne Standardisierung

Aus Gründen der Verbesserung der methodischen Qualität wurde zu Beginn der Extraktionsprozedur den zu analysierenden Proben eine chemisch und chromatographisch möglichst ähnliche Substanz beigefügt, die als Bezug bei der Auswertung diente. So waren Fehler durch Materialverlust bei der Analyse auszugleichen (Engelhardt 1977). Wir verwendeten das P-chloro-Disopyramid (Abb. 1) als internen Standard.

2.3.2.2. Chemikalien

Zur Extraktion wurde 2 mol/l Natronlauge, Diäthyläther und 0,05 mol/l Schwefelsäure (p.a. Merck, Darmstadt) verwendet. Aus einer 1 mol/l Phosphorsäure (p.a., Serva Heidelberg) wurde eine 0,01 mol/l Lösung bereitet. Außerdem wurde Disopyramid-Phosphat, Mono-N-desalkyl-Disopyramid und P-chloro-Disopyramid zur Verfügung gestellt (Albert-Roussell, Wiesbaden). Zusätzlich wurde humanes Blutbank-Plasma verwendet. Zu Vergleichszwecken wurden folgende Pharmaka herangezogen. Lidocain-Hydrochlorid (nach Ph. Eur. II), seine Hauptmetaboliten Monoäthylglycinxylidid und Glycinxylidid (Astra, Södertälje, Schweden), Chinidinsulfat (Merck, nach U.S.P.XIX), Dihydrochinidin (Hässle, Mölndal, Schweden), Mexiletin-Hydrochlorid (Boehringer Ingelheim), Propafenon-Hydrochlorid (Knoll, Ludwigshafen), Propranolol-Hydrochlorid (ICI, Plankstadt), Isosorbiddinitrat (Sanol, Monheim), Diazepam (Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz), Verapamil-Hydrochlorid und Furosemid

(Hoechst, Frankfurt). Zur Erstellung der mobilen Phase wurde NaH_2PO_4 (p.a., Merck, Darmstadt), Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (p.a., Serva, Heidelberg) und 1-Dodecansulfonsäure-Na (p.a., Serva, Heidelberg) verwendet.

2.3.2.3. Extraktion

Die Extraktion aus den biologischen Proben Serum oder Urin bereitet eine konzentrierte, gereinigte Lösung zur direkten Injektion auf die chromatographische Säule. Sie bestand aus mehreren Schritten.

1. Bereitung von Stammlösungen

Zur Bereitung von Stammlösungen der verwendeten Pharmaka wurden eingewogene Mengen in 0,01 mol/l Phosphorsäure gelöst. Diese Lösungen waren bei Aufbewahrung bei 6-8 °C mindestens zwei Monate stabil. Vor Verwendung wurden die Stammlösungen auf die gewünschten Konzentrationen mit 0,01 mol/l H_3PO_4 verdünnt.

2. Standardproben für Eichkurven

Aus Disopyramid- bzw. der Mono-N-desalkyl-Disopyramid-Stammlösung wurde eine Verdünnungsreihe gebildet mit Konzentrationen von 8, 4, 2, 1 und 0,5 µg/100 µl. Zu je 100 µl einer dieser Lösungen wurden dann 1000 µl pharmakonfreies Blutbankplasma gegeben.

3. Serumproben

0,1 bis 1,0 ml einer Serumprobe wurden mit Humanplasma auf insgesamt 1,0 ml aufgefüllt, dann 100 µl 0,01 mol/l H_3PO_4 hinzugefügt.

4. Urinproben

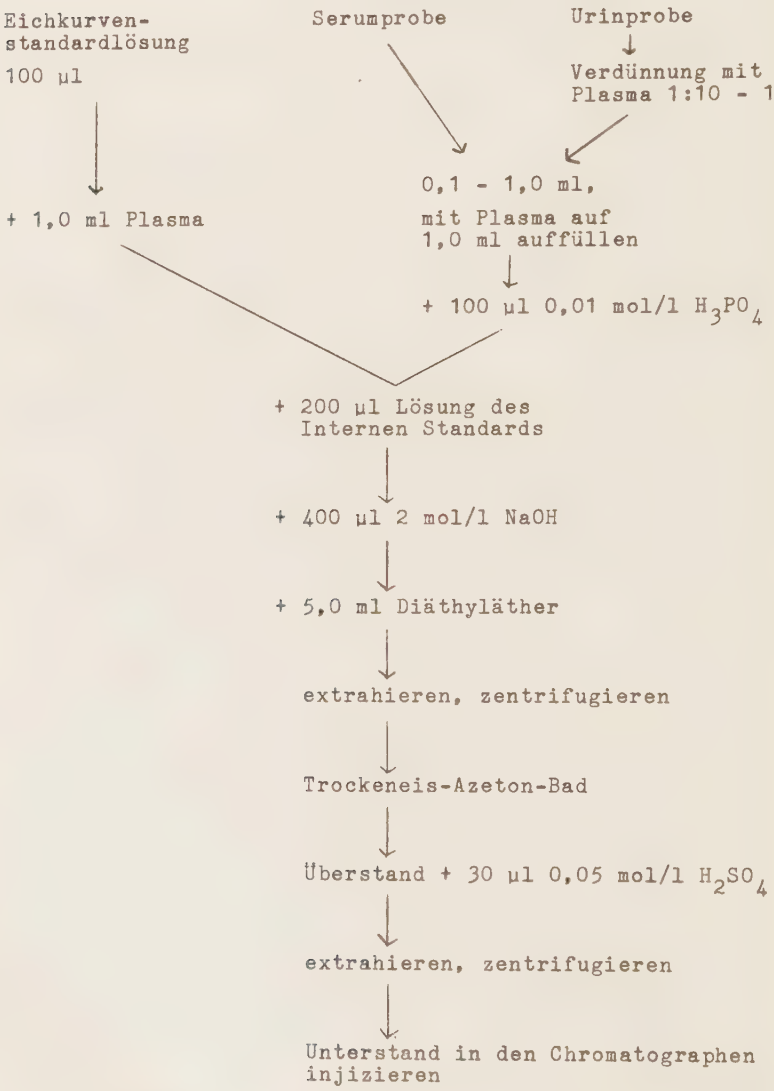
Urinproben wurden 10-100 fach verdünnt mit Humanplasma.

Dann wurden sie wie Serumproben (s. 3.) behandelt.

5. Extraktionsprozedur

Die Extraktion fand in Zentrifugenröhrchen aus Glas von etwa 10 ml Inhalt statt, die einen Schraubverschluß mit Teflondichtung besaßen. Sie wurde ähnlich einer in der Literatur beschriebenen Methode durchgeführt (Meffin et al. 1977). Den nach Abschnitt 2.3.2.3., Punkt 2.-4. vorbereiteten Proben wurden 220 µl einer 10 µg/ml enthaltenden Lösung von P-chloro-Disopyramid zugesetzt. Anschließend wurde mit 400 µl der 2 mol/l Natronlauge alkalisiert und auf einem mechanischen Rüttler kurz gemischt. Dann wurden 5,0 ml Diäthyläther zugesetzt, das Röhrchen verschlossen und zehn Minuten auf einem Rotations-Schüttelgerät bewegt. Nach dieser Extraktion wurden die Phasen durch Zentrifugation bei 2000 g über fünf Minuten getrennt. Anschließend wurde der wässrige Unterstand in einem Azeton-Trockeneis-Bad eingefroren. Der Überstand wurde in ein neues Zentrifugenröhrchen aus Glas gegossen. Dieses besaß ebenfalls einen Schraubverschluß mit Teflondichtung, war aber am Boden so ausgezogen, daß sich ein spitz zulaufendes Lumen mit einem Rauminhalt von etwa 100 µl bildete. Nach Addition von 30 µl 0,05 mol/l H_2SO_4 wurde dieses Zentrifugenröhrchen für weitere zehn Minuten geschüttelt. Nach erneuter Zentrifugation über fünf Minuten befand sich die wässrige Phase in dem spitz zulaufenden Teil des Bodens und konnte ohne Schwierigkeiten mit einer Mikroliterspritze aufgenommen werden.
Der Ablauf der Extraktion ist in Abb. 3 zusammengefaßt. Die Eichkurvenwerte wurden im Dreifachansatz ermittelt, während die Serum- und Urinproben als Doppelwerte bestimmt wurden.

Abb.3: Graphische Darstellung des Ablaufs der Extraktionsprozedur zum Disopyramid-Assay



2.3.2.4. Chromatographie

2.3.2.4.1. Stationäre Phase der analytischen Säule

Unter stationärer Phase soll hier das Trägermaterial verstanden werden, unabhängig davon, ob die eigentlich chromatographisch wirksame Schicht sich außer aus dem Trägermaterial noch aus Bestandteilen des Eluenten zusammensetzt (Bidlingmeyer et al. 1979).
Es wurde ein mit C_{18}-Alkylgruppen an der Oberfläche chemisch modifiziertes Kieselgel aus irregulären, 10 µm im Durchmesser großen Partikeln (Servachrom-polyol-RP18, Serva, Heidelberg) verwendet. Es wurde fertig gepackt in einer chromatographischen Säule aus Edelstahl geliefert mit 4,6 mm Innendurchmesser und 25 cm Länge (Serva, Heidelberg).

2.3.2.4.2. Stationäre Phase der Vorsäule

Die Vorschaltung einer kurzen Säule mit einem Packungsmaterial, das dem der analytischen Säule ähnliche Eigenschaften aufweist, ergibt eine bessere Vorkonditionierung des Eluenten und eine längere Lebensdauer der analytischen Säule (DeJong 1980, Engelhardt 1977). Wir wählten eine 75 x 4,0 mm I.D. messende Edelstahlsäule und füllten sie mit Perisorb RP-18 (30-40 µm Durchmesser, Merck, Darmstadt) oder Co:Pell ODS von 30-38 µm Durchmesser (Whatman, Clifton, New Jersey, U.S.A.). Diese Füllmaterialien bestehen aus mit modifiziertem Kieselgel beschichteten Glaskugeln, weisen also nur eine geringe Schichtdicke auf. Die auf diese Weise möglichen großen Partikel lassen sich im Unterschied zu den kleineren Partikeln der

analytischen Säule trocken in die Säule einfüllen. Mehrmaliges leichtes Aufstoßen auf die Unterlage nach jeder portionsweisen Zugabe und Füllung bis zum Rand der Säule gewährleistete gute, reproduzierbare Packungsergebnisse.

2.3.2.4.3. Mobile Phase

Die mobile Phase mußte, nach erfolgter Auswahl der Säulenmaterialien, in Versuchen optimiert werden (s.u.). Als günstige Zusammensetzung ergaben sich folgende zwei Mischungen, wobei die erste der Analyse der Disopyramid-Konzentrationen diente, während die zweite erlaubte, in relativ kurzer Elutionszeit eine große Anzahl an Substanzen zu trennen.

Eluent I: In einer Mischung aus 400 ml Aqua bidest. und 600 ml Methanol wurden 0,005 mol NaH_2PO_4, 0,005 mol Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 0,0075 mol 1-Dodecansulfonsäure gelöst. Der Eluent wurde mit konzentrierter Schwefelsäure (p.a., Merck, Darmstadt) auf pH 2,65 (20 °C) eingestellt.

Eluent II: In einer Mischung aus 350 ml Aqua bidest. und 650 ml Methanol wurden 0,005 mol NaH_2PO_4, 0,005 mol Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 0,004 mol 1-Dodecansulfonsäure gelöst. Der Eluent wurde mit konzentrierter H_2SO_4 auf pH 3,10 (20 °C) eingestellt.
Anschließend wurde der Eluent in einem Ultraschallbad entgast.

2.3.2.5. Apparatives

Der Chromatograph bestand aus einer Pumpe (Modell 420, Kontron, München), die den Eluenten aus einem Vorrats-

gefäß durch einen Mikrofilter ansaugte. Im weiteren wurde der Eluent durch eine Injektionseinheit (Modell 7125, Rheodyne Berkeley, Kalifornien, U.S.A.) mit 20 µl-Aufgabeschleife geleitet. Es folgten hintereinander die Vorsäule, die analytische Säule und das Spektralphotometer mit einem UV-Detektor (Modell Uvikon 720 LC, Kontron, München). Dieser Detektor erlaubt eine variable Wellenlängenwahl mit automatischem Nullabgleich. Es bereitete keine Schwierigkeiten, eine Wellenlänge von 205 nm zur Analyse zu benutzen. Die Extinktionsdifferenz zwischen dem Eluenten und Disopyramid und seinen Derivaten ist hier größer als bei der "traditionellen" Wellenlänge von 254 nm, resultierend in einer etwas größeren Empfindlichkeit der Methodik. Außerdem wurde diese Wellenlänge wegen der Vorteile gewählt, die bei einer Erweiterung des Assays auf Lidocain und Chinidin von Bedeutung wären (Flood et al. 1980). Die Zeitkonstante des Detektors, die die Zeit bis zu Erreichung von 95 % des Vollausschlages umfaßt, wurde auf 0,5 sec eingestellt (Engelhardt 1977). Die Empfindlichkeit wurde so gewählt, daß die Probe mit der zu erwartenden höchsten Konzentration einer Analysenserie noch auf dem Schreiber dargestellt wurde, i.a. 0,10 a.u.f.s. ("absorbence units of full scale") bei Serumproben, 0,20 a.u.f.s. bei Urinproben. Die Extinktion wurde analog auf einem Schreiber dargestellt. Der Papiervorschub wurde auf 0,5 cm/min eingestellt. Edelstahl-Kapillaren mit Null-Totvolumen-Fittings stellten die Verbindung zwischen den Komponenten des Chromatographen her.

2.3.2.6. Auswertung

Jede Substanz ist durch ihren k'-Wert charakterisiert und zu identifizieren. Zur Auswertung eines Chromatogramms

wurde die jeweilige Peakhöhe $h_{Substanz}$ als das Lot von der Peakspitze auf die Basislinie herangezogen. Dann wurden die relativen Peakhöhen h' errechnet aus dem Quotienten der Peakhöhe der zu analysierenden Substanz und der Peakhöhe des Internen Standards (IS), z.B. für Disopyramid:

$$h'_{DIS} = \frac{h_{DIS}}{h_{IS}} \qquad (8).$$

Die Auftragung der relativen Peakhöhen der Eichkurvenstandardproben gegen die jeweilige Konzentration ergab mittels linearer Regressionsanalyse (s. Abschn. 2.5.1.2.) je eine Eichkurve für Disopyramid und Mono-N-desalkyldisopyramid. Daraus konnte dann über die relative Peakhöhe einer unbekannten Probe die Konzentration errechnet bzw. abgelesen werden.

2.3.3. Methodische Qualität

Die methodische Qualität wird letztlich mit der statistischen Qualitätskontrolle erfaßt, ist aber bedingt durch mehrere Faktoren. Dazu gehören auch die Effizienz der Extraktionsprozedur und die optimierte, interferenzenfreie Chromatographie.

2.3.3.1. Wiederfindungsrate

Die Wiederfindungsrate wurde ermittelt aus dem Quotient der Peakhöhe einer durch die gesamte Analysenprozedur geschleusten Substanzmenge und der Peakhöhe der direkt injizierten gleich großen Substanz-

Tab.1: Wiederfindungsraten von Disopyramid und seinen Derivaten

	n	Wiederfindungsrate %	S.D.* %
Disopyramid	10	98	3,2
Mono-N-desalkyl-Disopyramid	10	62	4,5
P-chloro-Disopyramid	10	95	2,9

* S.D.: Einfache Standardabweichung

Abb.4a: Chromatogramm verschiedener Pharmaka, kein Tetrabutylammonium-hydrogensulfat im Eluenten. Eluent: 600 ml Methanol, 400 ml Aqua bidest., 0,005 ml NaH_2PO_4, 0,004 mol 1-Dodecansulfonsäure, pH 3,00, Flußrate 2,2 ml/min. Säule, Vorsäule s. Text. GLX: Glycinxylidid; MEG: Monoäthylglycinxylidid; LID: Lidocain; MEX: Mexiletin; PRL: Propranolol

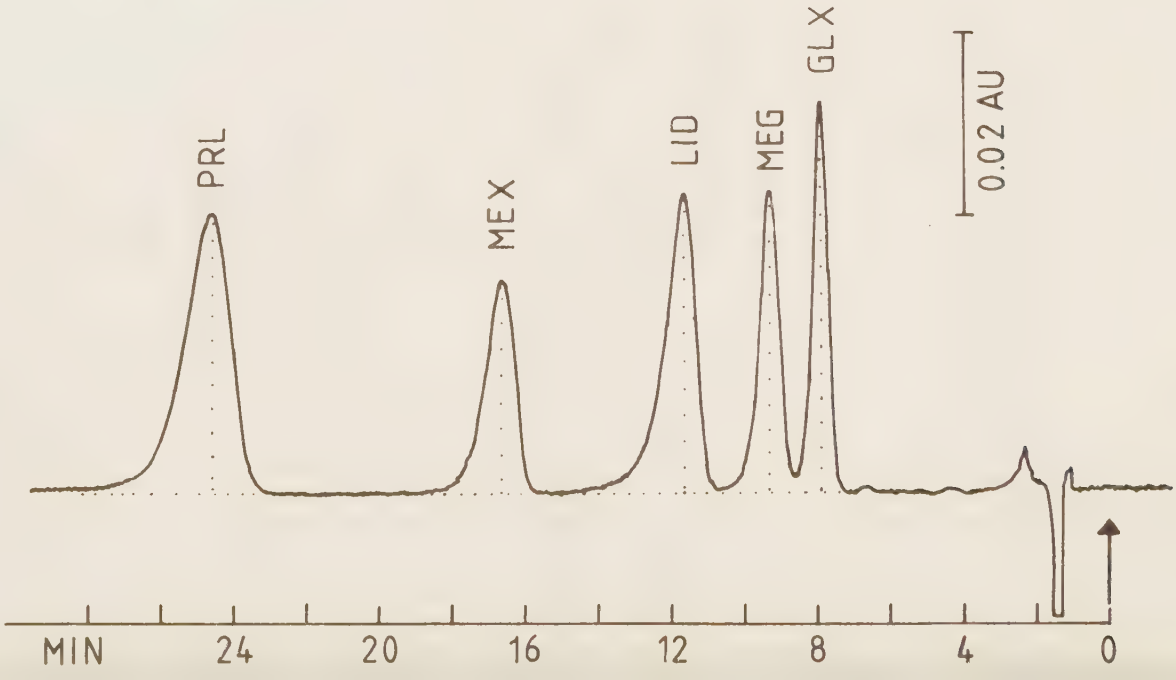


Abb.4b: Chromatogramm verschiedener antiarrhythmischer Pharmaka, basalz von Tetrabutylammoniumhydrogensulfat zum Eluenten. Eluent (≙ Eluent II): 650 ml Methanol, 350 ml Aqua bidest., 0,005 mol NaH_2PO_4, 0,004 mol 1-Dodecansulfonsäure, 0,005 mol Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, pH 3,10, Flußrate 2,2 ml/min. Säule und Vorsäule s. Text. Abkürzungen s. Abb. 4a, DIS: Disopyramid; QUI: Chinidin; PRF: Propafenon

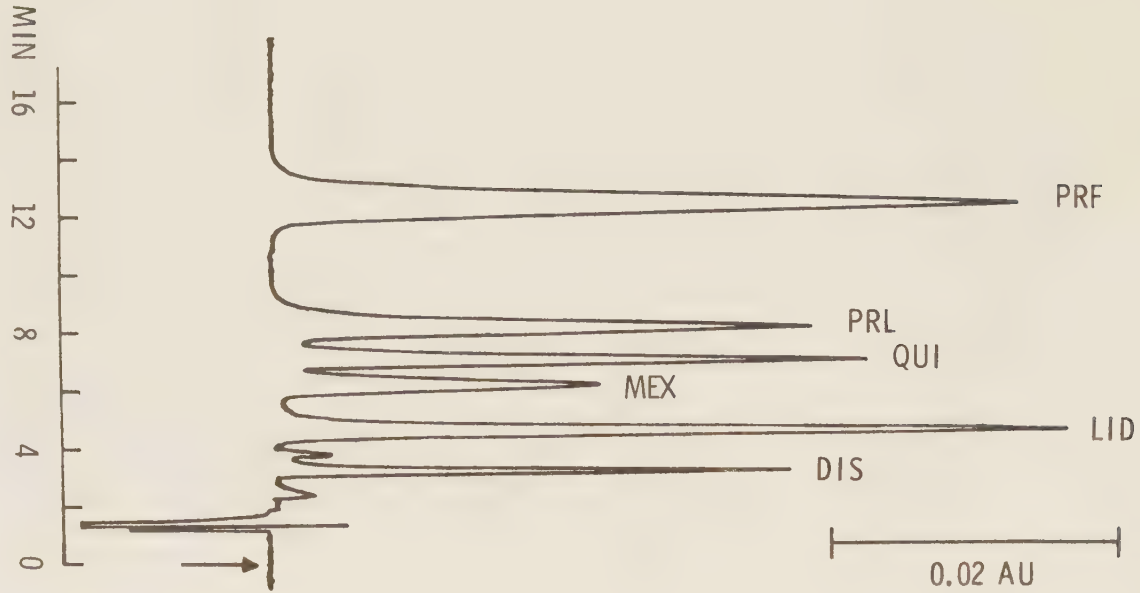
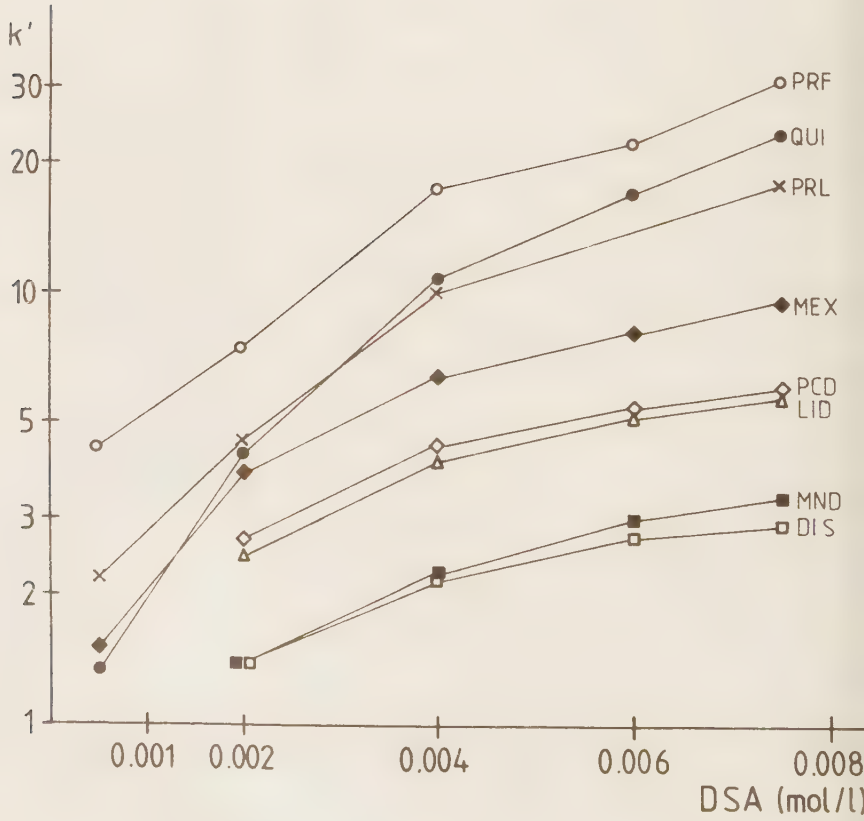


Abb.5: Einfluß unterschiedlicher Konzentrationen von 1-Dodecansulfonsäure im Eluenten auf die Kapazitätsverhältnisse verschiedener Pharmaka. Eluent wie Abb. 4a, jedoch Addition von 0,005 mol Tetrabutylammoniumhydrogensulfat. Säule, Vorsäule s. Text. Abkürzungen s. Abb. 4a, 4b, MND: Mono-N-desalkyldisopyramid; PCD: P-chloro-Disopyramid



menge. In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Untersuchungen zur Wiederfindungsrate aufgelistet. Bei jeweils 10 Versuchen ergab sich für Disopyramid eine Wiederfindungsrate von 98 %, für Mono-N-desalkyl-disopyramid von 62 % und für den internen Standard von 95 %.

2.3.3.2. Chromatographische Optimierung

Bei der chromatographischen Optimierung ist ein Kompromiß anzustreben zwischen kurzer Analysenzeit, kleiner Flußrate des Eluenten, guter Auflösung und Interferenzenfreiheit (Engelhardt 1977).
Die Zugabe von Tetrabutylammoniumhydrogensulfat verringerte die Peakverbreiterung und reduzierte Peakasymmetrien (vgl. Abb. 4a und 4b). Steigende Konzentrationen des Ionenpaar-Additivs 1-Dodecansulfonsäure verursachten einen für beinahe alle untersuchten Substanzen parallelen Zuwachs der Kapazitätsfaktoren k' (Abb. 5). Demgegenüber hatte eine Veränderung des pH-Wertes einen vergleichsweise geringen Einfluß auf k' (Abb. 6). Bemerkenswert ist vor allem das Verhalten des Mono-N-desalkyl-Disopyramid, das für eine ausreichende Trennung von der Muttersubstanz einen relativ niedrigen pH-Wert des Eluenten erforderlich machte. Andererseits ist Abb. 5 und 6 zu entnehmen, daß von den in diese Untersuchung einbezogenen Substanzen lediglich Lidocain mit dem Disopyramid-Assay interferiert. Die Retentionszeiten dieser und weiterer Substanzen sind Tabelle 2 zu entnehmen. Die Flußrate hatte auf die Auflösung nur einen geringen Einfluß, wurde dann aber so eingestellt, daß sie akzeptable Analysenzeiten ermöglichte.

Tab.2: Retentionszeiten verschiedener wichtiger Pharmaka unter den Bedingungen des Disopyramid-Assays

	Retentionszeit (min)	
	Eluent I*	Eluent II*
Disopyramid	4,0	3,1
Mono-N-desalkyl-Disopyramid	4,8	3,1
P-chloro-Disopyramid	7,1	4,1
Lidocain	6,7	4,0
Monoäthyl-glycinxylidid	6,2	3,8
Glycinxylidid	5,5	3,6
Chinidin	>20,0	6,2
Dihydrochinidin	>20,0	6,9
Mexiletin	8,5	5,4
Propafenon	>20,0	12,0
Propranolol	15,0	7,2
Isosorbiddinitrat	-**	2,5
Verapamil	-	7,2
Furosemid	-	2,8
Diazepam	-	7,5

* Zur Erläuterung s. Text. ** Nicht ermittelt.

Abb.6: Einfluß des pH-Wertes des Eluenten auf die Kapazitätsverhältnisse verschiedener Pharmaka. Eluent s. Abb. 5, jedoch 0,0075 mol 1-Dodecansulfonsäure. Säule, Vorsäule s. Text. Abkürzungen s. Abb. 5

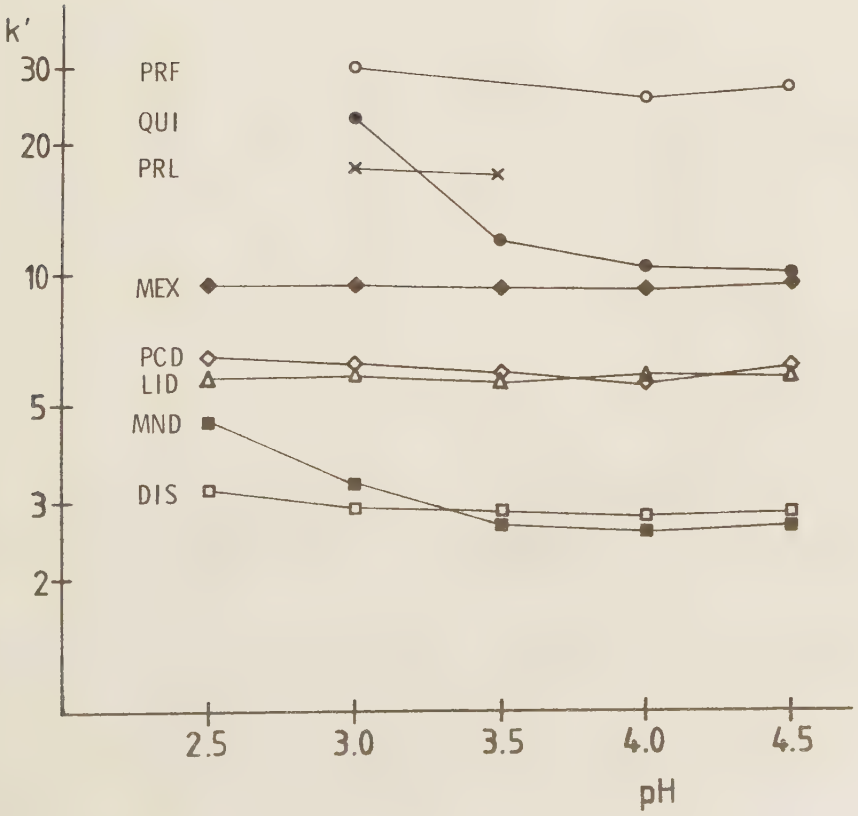
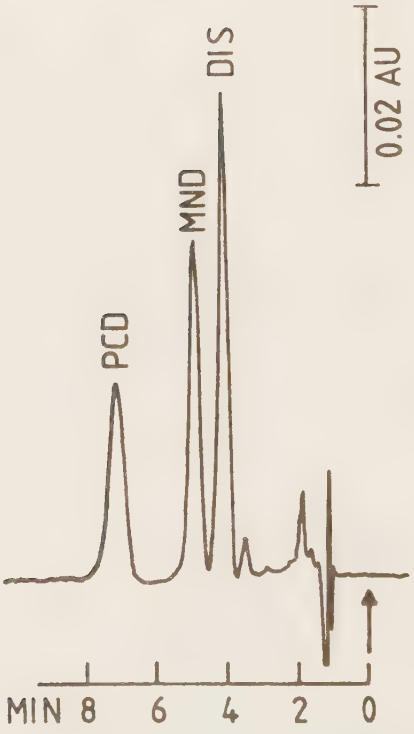
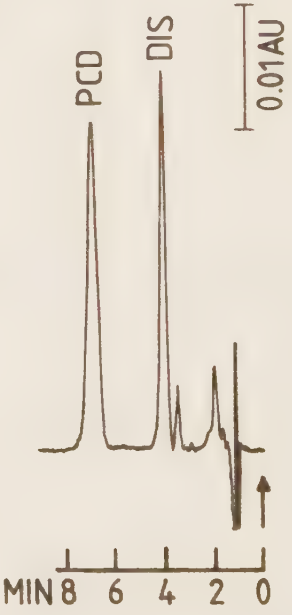


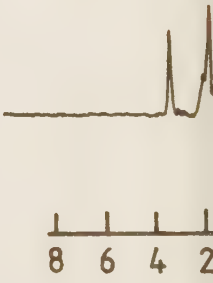
Abb.7: Chromatogramme, gewonnen unter den Bedingungen des Disopyramid-Assays. a: Extrakt eines Eichkurvenstandards (je 4,0 µg DIS und MND, 2,0 µg PCD). b: Extrakt von 0,5 ml Patientenserum (Patient Nr. 15) 5,4 min nach i.v. Bolus von 50 mg Disopyramid, DIS-Konzentration 3,8 µg/ml, kein Metabolit nachweisbar. c: Extrakt von 0,5 ml Serum desselben Patienten vor der Bolusgabe, keine Interferenzen. DIS: Disopyramid; MND: Mono-N-desalkyldisopyramid; PCD: P-chloro-Disopyramid



a



b



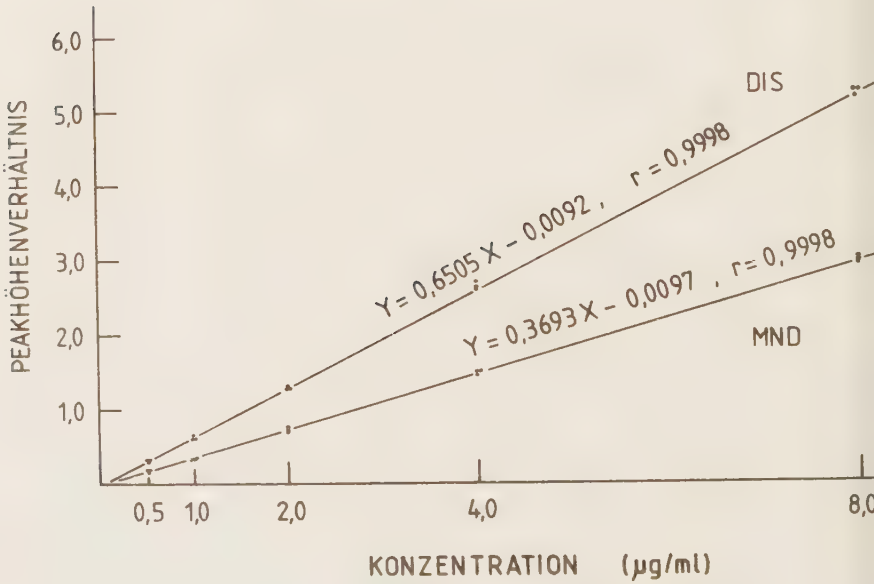
Die Abb. 7 zeigt das Chromatogramm eines Patientenleerserums, das Chromatogramm eines Serumextraktes eines Patienten nach Gabe eines i.v. Bolus von Disopyramid und das Chromatogramm eines Serumstandards.

Für die Analyse von Disopyramid wurde durchweg Eluent I verwendet, Eluent II dagegen in Voruntersuchungen, z.B. für die Retentionszeiten.

2.3.3.3. Arbeitsbereich der Methode

Der Arbeitsbereich der Methode wurde durch die Wahl der Eichkurvenkonzentrationen vorgegeben. Er lag für Disopyramid und seinen Metaboliten zwischen 0,5 und 8,0 µg/ml. Die obere Grenze übersteigende Konzentrationen konnten ermittelt werden, wenn die Proben vor der Analyse mit Blutbankplasma verdünnt wurden. Niedrigere Konzentrationen als 0,5 µg/ml traten bei Disopyramid während des kinetischen Versuchs nur in wenigen Fällen auf. Solche Proben wurden im Dreifachansatz ermittelt, um eine höhere Genauigkeit zu gewährleisten. Die Konzentrationen des Metaboliten im Serum lagen teilweise deutlich unter 0,1 µg/ml. In diesen Fällen wurde auf eine quantitative Ermittlung der Metabolitenkonzentration verzichtet. Teilweise war kein Metabolit nachweisbar. Die Empfindlichkeit der Methodik lag für beide Substanzen unter 0,1 µg/ml. Die von dem Rauschen der Basislinie, dem Extinktionskoeffizienten, der Effizienz der Extraktion, dem Probenvolumen und der Peakbreite (also der Retentionszeit) abhängigen kleinsten nachweisbaren Konzentrationen lagen für 1 ml Probenvolumen, bei Injektion von 20 µl des Extraktes und für einen minimalen Unterschied zwischen Rauschen und Signal von 1:5 bei 0,03 µg/ml für Disopyramid und bei 0,04 µg/ml für Mono-N-desalkyldisopyramid.

Abb.8: Beispiel einer Eichkurve zum Disopyramid-Assay. DIS: Disopyramid; MND: Mono-N-desalkyl-Disopyramid



Die erstellten Eichkurven zeigten Linearität und liefen durch den Koordinatenursprung (Abb. 8).

2.3.3.4. Statistische Qualitätskontrolle

Zum Zweck der Qualitätskontrolle wurden eingewogene Serumstandardproben hergestellt, die mehrfach in derselben Analysenserie (Intra-Assay-Variabilität) und mehrfach an unterschiedlichen Analysentagen analysiert wurden (Inter-Assay-Variabilität). Die Ergebnisse dieser Versuche sind Tabelle 3 zu entnehmen. Die Serumstandards wurden auch bei späteren Analysenserien immer mitgeführt. Der Assay befand sich dann "unter Kontrolle", wenn die dort erzielten Ergebnisse aller Serumstandards in den bei der Inter-Assay-Variabilität festgelegten Wertebereich von Mittelwert (gefunden) ± zweifache Standardabweichung fielen. Im anderen Fall befand sich der Assay "außer Kontrolle" und mußte wiederholt werden (Rick 1977).

2.3.4. Diskussion zur HPLC-Methodik

In den letzen Jahren hat sich die HPLC als geeignete Methode zur Analyse von Pharmakakonzentrationen in biologischen Flüssigkeiten erwiesen (Sadée und Beelen 1980, Kalman und Clark 1979). Auch für Disopyramid sind eine Reihe von HPLC-Methoden beschrieben worden, die sich in einigen Eigenschaften unterscheiden. So ist die Anwendbarkeit eingeschränkt durch einen fehlenden internen Standard (Lagerström und Persson 1978), durch die fehlende Möglichkeit zur Quantifizierung des Metaboliten (Ahokas et al. 1980, Ilett et al. 1978), durch

Tab.3: Statistische Qualitätskontrolle des Disopyramid-Assays

Intra-Assay-Variabilität

	eingewogen µg/ml	n	gefunden µg/ml	S.D.* µg/ml	C.V.** %
Disopyramid	0,50	20	0,53	0,017	3,4
	2,0	20	2,02	0,036	1,8
Mono-N-desalkyl-Disopyramid	0,50	20	0,55	0,020	3,7
	2,0	20	2,05	0,051	2,5

Inter-Assay-Variabilität

	eingewogen µg/ml	n	gefunden µg/ml	S.D.* µg/ml	C.V.** %
Disopyramid	0,50	10	0,52	0,021	4,1
	2,0	10	1,99	0,048	2,4
Mono-N-desalkyl-Disopyramid	0,50	10	0,51	0,024	4,7
	2,0	10	2,03	0,057	2,8

* S.D.: einfache Standardabweichung

** C.V.: Variationskoeffizient = relative einfache Standardabweichung

eine vergleichsweise lange Analysendauer (Kabra et al. 1981, Nygard et al. 1979), durch die Verwendung eines Eluentengradienten mit langer Analysendauer (Wesley und Lasky 1981) oder durch relativ geringe Empfindlichkeit (Flood et al. 1980). Gemeinsam ist ihnen jedoch die Spezifität der Methodik im Unterschied zum älteren fluorometrischen Assay, der keine Trennung von Muttersubstanz und Metaboliten erlaubte (Ranney et al. 1971). Für die HPLC gegenüber gaschromatographischen Methoden spricht die teilweise einfachere Probenaufbereitung und die bessere Handhabbarkeit des Gerätes (Sadée und Beelen 1980). Die bei organischen, hydrophoben Substanzen mögliche "reversed-phase" - Chromatographie mit einer stationären Phase aus chemisch modifiziertem, unpolaren Kieselgel und einer wässrigen mobilen Phase bietet verschiedene Vorteile in der Analysentechnik gegenüber einer "konventionellen" Chromatographie mit polarer stationärer und unpolarer mobiler Phase: einfachere Probenaufbereitung, leichtere Handhabung, hohe Auflösung und schnelles Erreichen eines Gleichgewichtes zwischen stationärer und mobiler Phase (Bidlingmeyer 1980). Tatsächlich ist die "reversed-phase" - Chromatographie die Methode der Wahl bei unpolaren, nicht ionischen Substanzen (Bidling meyer 1980). Bei der Anwendung der Ionenpaarchromatographie werden diese Vorteile auch für ionisierte Substanzen wie Disopyramid zugänglich. Es gelang uns jedoch nicht, die durch die Quantifizierung des Metaboliten, die hohe Sensitivität und niedrige Analysenzeiten günstig erscheinende Methode von Meffin et al. (1977) zu reproduzieren. Dies lag wahrscheinlich an dem uns zur Verfügung stehenden Säulenfüllmaterial, das eine Trennung von Disopyramid und Metabolit unter den von Meffin und Mitarbeitern angegebenen Bedingungen

nicht erlaubte. Gleiche Erfahrungen mußten wir auch mit Fertigsäulen machen, die mit Lichrosorb RP-18 10 µm (Merck, Darmstadt) oder Spherisorb ODS 10 µm (Phase Separations, Queensferry, U.K.) gepackt waren. Die von Sokolowski und Wahlund (1980) geschilderten Beobachtungen über die Verbesserung der Ergebnisse der Ionenpaarchromatographie bei kationischen Substanzen durch Addition einer organischen Ammoniumverbindung zum Eluenten waren uns Anlaß, Versuche mit einem Zusatz von Tetrabutylammoniumhydrogensulfat zur mobilen Phase zu machen. Es zeigten sich Verbesserungen in der Peaksymmetrie und der Peakbreite (s.o.). Allerdings war erst durch Verwendung einer langkettigen Sulfonsäure als Ionenpaaradditiv die zufriedenstellende Auftrennung von Muttersubstanz und Metabolit möglich. Unser Assay ist gut mit anderen Methoden hinsichtlich Reproduzierbarkeit, Empfindlichkeit und Analysenzeit vergleichbar (Lima 1979, Meffin et al. 1980, Vasiliades et al. 1979). Aufgrund weitgehend fehlender Interferenzen mit anderen klinisch wichtigen Pharmaka empfiehlt er sich zur routinemäßigen Disopyramid-Serumspiegelkontrolle. Wird der modifizierte Eluent II verwendet, kann erwartet werden, daß der Assay auf die Analyse anderer wichtiger Antiarrhythmika wie Lidocain, Chinidin, Mexiletin oder Propafenon ausgedehnt werden kann. Voraussetzung hierfür wäre allerdings die Verwendung eines nicht mit diesen Substanzen interferierenden internen Standards und der notwendige Nachweis der methodischen Zuverlässigkeit mittels Qualitätskontrolle.

2.4. Auswertung der Disopyramid-Serumkonzentration-Zeit-Kurven

2.4.1. Das mathematische Prinzip

2.4.1.1. Nichtlineare Regressionsanalyse

Es war beabsichtigt, die Disopyramid-Serumkonzentration-Zeit-Kurven einem offenen 2-Kompartiment-Modell anzupassen (s.o.). Dieses Modell kann in der Form

$$C_1(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \qquad (9)$$

ausgedrückt werden; t: Zeit; A, B, α, β: kinetische Parameter (s.u.); C_1: Konzentration im zentralen Kompartiment (Wagner 1975). Eine solche Gleichung kann durch Transformation nicht linearisiert werden und wird deshalb "nichtlinear" genannt (Draper und Smith 1966). Auf sie sind deshalb die Methoden der linearen Regressionsanalyse nicht anwendbar (Draper und Smith 1966). Das Ziel jeder Regressionsanalyse, die bestmögliche Anpassung einer mathematischen Beziehung an experimentelle Beobachtungen durch Minimierung der Summe der Fehler-(Abweichungs-)Quadrate, wird in dieser Situation durch lineare Näherungsmodelle erreicht. Die klassische Gauss-Newton-Methode verwendet die sog. Taylor-Reihenentwicklung als lineare Näherung, um aus initialen Schätzwerten der Parameter des Modells, neue bessere Schätzwerte in iterativer Weise zu gewinnen. Am Ende jedes Iterationszyklus ergibt sich ein Änderungsvektor für die Parameter, der nach einem Vorschlag von Hartley (1961) so lange halbiert wird, bis, vereinfacht, die resultierende Änderung der Parameter eine kleinere Fehler-

quadratsumme ergibt als im vorhergehenden Iterationszyklus. Die Methode von Hartley konvergiert theoretisch immer, der Iterationsprozeß ist also endlich (Hartley 1961). Ausgehend von dem Gauss-Newton-Algorithmus gab Marquardt (1963) einen anderen Algorithmus an, der als "Marquardt's Kompromiß" (Draper und Smith 1966) eine noch sicherere Schätzung der Parameter eines nichtlinearen Modells erlaubt, insbesondere auf eine schnelle Konvergenz abzielt.
Der Erfolg dieser nichtlinearen Regressionsanalyse hängt entscheidend von der Güte der initialen Schätzwerte der Modellparameter ab (Draper und Smith 1966, Hartley 1961, Wagner 1975). Zur Ermittlung guter Anfangswerte schlug Wagner (1975) eine "Stripping"-Prozedur vor, die Modelle nach Gleichung (9) letztlich in zwei logarithmisch transformierte Geraden zerlegt. Daraus sind dann Näherungswerte für α, β, A, B zu errechnen.

2.4.1.2. Ermittlung der kinetischen Parameter

In Gleichung (9) beschreiben A und α die Distributionsphase, B und β die Eliminationsphase (Voraussetzung: $\alpha > \beta$). Aus diesen Makrokonstanten und der Dosis D_o lassen sich die Mikrokonstanten des Modells (Abb. 2) k_{12}, k_{21}, k_{el} und das Volumen des zentralen Kompartiments V_1 berechnen (Wagner 1975):

$$V_1 = \frac{D_o}{A + B} \qquad (10),$$

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\beta}{A + B} \qquad (11),$$

$$k_{el} = \frac{a\beta}{k_{21}} \qquad (12),$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{el} \qquad (13).$$

Die aus Gleichung (10) - (13) auf der Grundlage der "Stripping"-Prozedur ermittelten Mikrokonstanten und V_1 wurden in der oben beschriebenen Iterationsprozedur zur Minimierung der Summe der Abweichungsquadrate optimiert. Nach Erreichen der Konvergenz konnten dann die übrigen pharmakokinetischen Parameter des Modells ermittelt werden (Wagner 1975):

$$\alpha = 0{,}5\ \{(k_{12}+k_{21}+k_{el}) + \sqrt{(k_{12}+k_{21}+k_{el})^2 - 4\ k_{21}k_{el}}\} \quad (14),$$

$$\beta = 0{,}5\ \{(k_{12}+k_{21}+k_{el}) - \sqrt{(k_{12}+k_{21}+k_{el})^2 - 4\ k_{21}k_{el}}\} \quad (15),$$

$$t_{1/2\ \alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha} \quad (16),$$

$$t_{1/2\ \beta} = \frac{\ln 2}{\beta} \quad (17),$$

$$Vd_{ss} = \frac{k_{12} + k_{21}}{k_{21}} \cdot V_1 \quad (18),$$

$$Vd_{\beta} = \frac{\alpha}{k_{21}} \cdot V_1 = \frac{k_{el}}{\beta} \cdot V_1 \quad (19),$$

$$Cl_{DIS\ tot} = V_1 k_{el} \quad (20).$$

($t_{1/2\ \alpha}$: Halbwertzeit der Distributionsphase; $t_{1/2\ \beta}$: Halbwertzeit der Eliminationsphase; Vd_{ss}: Verteilungsvolumen im "steady state"; Vd_{β}: Verteilungsvolumen aus der Eliminationsphase; $Cl_{DIS\ tot}$: Disopyramid-Körperclearance).
Die Iterationsprozedur verwendet nur Serumkonzentrationswerte. Die renale Disopyramid-Clearance wurde deshalb

unabhängig von dem in 2.4.2. beschriebenen Rechnerprogramm nach der allgemeinen Clearance-Formel (Gleichung (1)) berechnet. Die Anfangs-, zahlreiche Zwischen- und die End-Serumkonzentrationen des Sammelintervalls wurden aus der biexponentiellen Gleichung (9) und den kinetischen Parametern rechnergestützt ermittelt. Daraus konnte dann durch arithmetische Mittelung die mittlere Serumkonzentration des Sammelintervalls abgeleitet werden. Aus der Disopyramid-Körperclearance und der renalen Disopyramid-Clearance ($Cl_{DIS\ ren}$) wurde die extrarenale Disopyramid-Clearance ($Cl_{DIS\ met}$) ermittelt, die unter der Voraussetzung, daß Muttersubstanz nur durch die Niere eliminiert wird, der metabolischen Clearance entspricht:

$$Cl_{DIS\ met} = Cl_{DIS\ tot} - Cl_{DIS\ ren} \qquad (21).$$

In dem Rechnerprogramm wurde zusätzlich die Möglichkeit geschaffen, nach einer von Wagner et al. (1965) angegebenen Beziehung eine fiktive perorale Erhaltungsdosis D_{ss} aus Vd_{β} und β zu berechnen:

$$C_{ss} = \frac{F \cdot D_{ss}}{Vd_{\beta} \cdot \beta \cdot \tau} \qquad (22),$$

$$D_{ss} = \frac{C_{ss} \cdot Vd_{\beta} \cdot \beta \cdot \tau}{F} \qquad (23).$$

(C_{ss}: mittlere Serumkonzentration in der Eliminationsphase, F: Bioverfügbarkeit der Substanz, τ: Dosierungsintervall).
Diese streng nur für ein 1-Kompartiment-Modell gültige mathematische Beziehung kann unter bestimmten Ein-

schränkungen auch für ein 2-Kompartiment-Modell angenommen werden. Insbesondere gelten die mittleren Serumspiegel C_{ss} nur für die Eliminationsphase, nicht für die gesamte Serumspiegelkurve nach Applikation (Gibaldi und Perrier 1975). Weitere Einschränkungen für diese Gleichung sind: keine Veränderung der Eiweißbindung, des Verteilungsvolumens oder des Metabolismus bei längerer Gabe (Wagner et al. 1965).
Die mittlere Serumkonzentration wurde auf 4,0 µg/ml festgelegt (Heel et al. 1978, Niarchos 1976). Die orale Bioverfügbarkeit wurde mit 70 % angenommen, einschließlich eines "first-pass"-Metabolismus von 15% (s.o.). τ ging mit einem Wert von 24 Stunden in die Gleichung (23) ein, so daß D_{ss} die Tagesdosis im "steady state" bei peroraler Gabe darstellte. Aus den Gleichungen (19), (20) und (23) folgt durch Einsetzen:

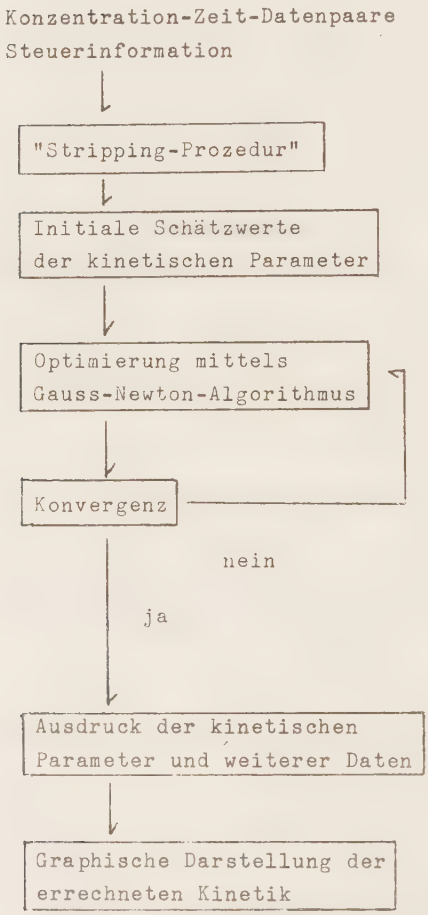
$$D_{ss} = \frac{C_{ss} \cdot Cl_{DIS\ tot} \cdot \tau}{F} \qquad (24),$$

so daß die in dieser Untersuchung ermittelte perorale Disopyramid-Erhaltungsdosis der Disopyramid-Körperclearance direkt proportional ist.

2.4.2. Beschreibung des FORTRAN-Computerprogramms "CURFIT"

Zur nichtlinearen Regressionsanalyse der Serumkonzentration-Zeit-Kurven und zur Berechnung der kinetischen Parameter wurde für den Großrechner TR 445 ein Computerprogramm "CURFIT" in FORTRAN geschrieben. Die grobe Programmabfolge ist Abb. 9 zu entnehmen. Verschiedene Eigenheiten wurden einer,

Abb.9: Vereinfachtes Flußdiagramm des Programms zur nichtlinearen Regressionsanalyse "CURFIT"



allerdings insgesamt fehlerhaften BASIC-Programmliste entnommen (Pfeffer 1973).
Die Konzentration-Zeit-Datenpaare werden, zusammen mit zusätzlichen Laufinformationen, dem Programm "CURFIT" zur Verfügung gestellt. Zuerst werden mittels "Stripping"-Prozedur (s.o.) vorläufige Schätzwerte für die kinetischen Parameter des ausgewählten Modells erstellt. Dann werden, nach dem Algorithmus von Hartley (1961) oder dem von Marquardt (1963), diese vorläufigen Schätzwerte optimiert. Zu Beginn jedes Zyklus werden die Schätzungen für die Parameter und die Summe der Fehlerquadrate ausgedruckt. Nach Erreichen der Konvergenz werden diese und die dann errechneten übrigen Parameter gedruckt, zusammen mit einer Tabelle der eingegebenen Zeiten, der Serumkonzentrationen, den sich aus der Schätzung ergebenden Konzentrationen aus den Datenpunkten, der absoluten und relativen Abweichung. Abschließend wird das errechnete kinetische Modell als multi-exponentielle Gleichung zur Verfügung gestellt. Als Option wird im Programm gleichzeitig Information für einen Plotter bereitgestellt, der dann eine graphische Darstellung der errechneten Kinetik vornimmt. Entsprechend der Bedeutung der Datenpunktwichtung (Boxenbaum et al. 1974) kann eine Kurvenanpassung ohne Wichtung der Datenpunkte (Gewicht $w = 1$), mit dem Reziproken der jeweiligen Konzentration C_i ($w = 1/C_i$), oder mit dem Reziproken des Quadrates von C_i ($w = 1/C_i^2$) erfolgen. Da die relative Varianz der Serumkonzentrationen als konzentrationsunabhängig angenommen wurde, wurde nach dem Vorschlag von Boxenbaum et al. (1974) mit $w = 1/C_i^2$ in allen Berechnungen zu dieser Studie gewichtet.

2.4.3. Austestung des Programms

Zur Eliminierung von Programmierfehlern mußte das Programm "CURFIT" einer Fuktionskontrolle unterzogen werden. Dazu wurden verschiedene, in der Literatur ausdiskutierte Datensätze herangezogen (Metzler und Elfring 1978, Muir und Riegelman 1979, Pedersen 1977, Pedersen 1978, Wijnand und Timmer 1979). Außerdem wurden selbst erstellte Datensätze benutzt, die keinen simulierten Datenfehler oder einen mittels Zufallzahlengenerators erzeugten Fehler der abhängigen Variablen "Konzentration" von 1, 5, 10 oder 20 % enthielten.
Die Austestung erbrachte nach endgültiger fehlerfreier Arbeit von "CURFIT", daß die aus der Literatur genannten Datensätze (s.o.) mit gleichen Parameterwerten und gleicher Fehlerquadratsumme angepaßt wurden. Simulierte Datensätze mit 10 Datenpaaren (mit vorausgesetztem kinetischen Verhalten ähnlich wie Disopyramid) wurden völlig ohne Abweichung (auf 5 gültige numerische Stellen) angepaßt, wenn die Daten keinen Zufallsfehler enthielten. Es wurde eine noch sehr gute Anpassung bei 1 und 5 % relativer Streuung erreicht. Die Datensätze mit 10 oder 20 % Fehler wurden aber teilweise nur mit größeren Abweichungen der ermittelten von den vorgegebenen kinetischen Parametern geschätzt. In dieser Austestungsphase konnte festgestellt werden, daß die genannten Algorithmen von Hartley und Marquardt für die untersuchten Probleme ähnliche, wenn nicht identische Lösungen fanden. Das Verfahren von Marquardt erreichte bei allen Datensätzen in wenigen Iterationszyklen die Konvergenz, während der Algorithmus von Hartley in einigen Datensätzen mit 10 und 20 % relativem

Fehler nach 200 Zyklen noch nicht zur Konvergenz führte. Allerdings waren die erreichten Fehlerquadratsummen des Verfahrens von Marquardt etwas größer als beim Verfahren nach Hartley. Für alle weiteren nichtlinearen Regressionsberechnungen wurde der Algorithmus von Hartley verwandt.

Praktisch identische Ergebnisse wurden erzielt, wenn die Iterationsprozedur statt mit den Mikrokonstanten und V_1 mit den Makrokonstanten A, α, B, ß durchgeführt wurde (wobei initiale Schätzwerte für diese Parameter ebenfalls mittels "Stripping" gewonnen wurden). Dieses Ergebnis entspricht Beobachtungen von Wong et al. (1979).

2.4.4. Diskussion

Nichtlineare Regressionsanalyse

Die nichtlineare Regressionsanalyse kann in manchen Problemen aufgrund spezieller Datenstruktur versagen, sie kann je nach Verfahren unterschiedliche, aber oftmals gleichwertige Lösungen anbieten (Draper und Smith 1966). In der Pharmakokinetik wird sie jedoch überwiegend zur Anpassung von Daten an vorgegebene kinetische Modelle verwendet, sobald lineare Regressionsverfahren nicht mehr anwendbar sind (Wagner 1975). Das vorgestellte nichtlineare Regressionsprogramm "CURFIT" bewährte sich bei verschiedenen kinetischen Problemen und zeigte sich als zuverlässig in den Ergebnissen.

Kinetische Parameter

Die verwendete Auswahl der ermittelten kinetischen Parameter ermöglicht die Beurteilung wichtiger Einflußfaktoren auf die Blutspiegelverläufe, soweit

sie aus den Serumkonzentration-Zeit-Kurven zu schließen sind (Wagner 1975, Gibaldi und Perrier 1975).
Die Erhaltungsdosis D_{ss} ist eine zusätzliche, interessante Größe. Auch wenn vorweg Einschränkungen für die Aussage mit D_{ss} gemacht werden müssen, gewinnen die abstrakten kinetischen Parameter durch sie an Zusammenhang zur Klinik. Es ist bei der Interpretation der D_{ss} zu beachten, daß die Annahme einer für alle Patienten gleichen Bioverfügbarkeit oder der für alle Patienten mit kardialen Arrhythmien gleich hoch erforderlichen mittleren Wirkspiegel im Serum Vereinfachungen darstellen. Die ermittelte individuelle Erhaltungsdosis kann also, zumindest ohne klinische Überprüfung, nicht als eine Therapieempfehlung verstanden werden. Wir haben bei einem Patienten die Möglichkeit erhalten, Disopyramid-Serumspiegel nach Gabe eines i.v. Bolus und später im "steady-state" zu messen (s. Abschnitt 3.3.4.2.). Wenn auch aus diesem Einzelfall ebenfalls keine allgemeingültigen Überlegungen gewonnen werden dürfen, konnten doch Informationen erhalten werden, die qualitativ den Stellenwert der theoretischen Erhaltungsdosis D_{ss} über unsere Studie hinaus für die Klinik festigen.

2.5. Statistische Auswertung

2.5.1. Verwendete statistische Verfahren

Es wurden übliche statistische Verfahren verwendet, wie sie in der Literatur beschrieben sind (Dixon et al. 1981, Sachs 1974). Die auszuwertenden Daten wurden Computerprogrammen unterworfen, die zu dem in der Fassung von 1980 auf der TR 445 implementierten BMDP-

Programmpaket (Biomedical Computer Programs, University of California, Los Angeles) gehörten. Die Prinzipien der einzelnen Verfahren sollen kurz dargestellt werden.

2.5.1.1. Einfache deskriptive Statistik

Hierzu gehören die Mittelwertbildung und die Ermittlung der Standardabweichung. Der arithmetische Mittelwert $\bar{x}$ von n Werten x_i ist definiert als:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \qquad (25).$$

Die empirische Standardabweichung s als Maß für die Streuung der Datenpunkte um den arithmetischen Mittelwert berechnet sich aus:

$$s = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1} \qquad (26).$$

Als weitere Mittelwertbildung wurde der durch Extremwerte unbeeinflußte Medianwert $\tilde{x}$ herangezogen. Er ist der mittlere der nach der Größe geordneten Werte, wenn die Anzahl n der Werte ungerade ist. Ist n gerade, wird der Median aus den beiden mittleren Werten $\tilde{x}_1$ und $\tilde{x}_2$ wie folgt berechnet:

$$\tilde{x} = \frac{1}{2} (\tilde{x}_1 + \tilde{x}_2) \qquad (27).$$

2.5.1.2. Lineare Regressionsanalyse

Bei der linearen Regressionsanalyse wird durch eine Datenpunktwolke eine ausgleichende Gerade gelegt, deren Eigenschaft die Minimierung der Summe der Abweichungsquadrate von der Geraden ist (Sachs 1974). Die lineare Regressionsanalyse wurde verwendet, wenn ein linearer Zusammenhang zwischen Variablen vermutet wurde. Es wurden die Steigung, der Schnittpunkt mit der y-Achse und der Korrelationskoeffizient r als Maß für den Zusammenhang errechnet (Dixon et al. 1981). Bei Verwendung mehrerer unabhängiger Variablen wurde ein Verfahren zur multiplen Regression gewählt (Dixon et al. 1981). Die partielle Regressionsanalyse erlaubte durch Konstanthaltung einzelner oder mehrerer Einflußgrößen, deren Einfluß auf die Beziehung zwischen anderen Variablen zu eliminieren (Dixon et al. 1981). Das Bestimmtheitsmaß r^2 entspricht dem Anteil, den die durch die Regressionsgerade erklärte Varianz an der Gesamtvarianz der abhängigen Variablen einnimmt (Dixon et al. 1981). Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz der Regressionsgeraden wurden der F- und der t- Test herangezogen (Dixon et al. 1981). Zusätzlich konnten in einigen Fällen die Regressionsgeraden von Untergruppen der Patienten auf Gleichheit überprüft werden (Dixon et al. 1981).

2.5.2. Auswahl der Variablen

Diese Studie zielte u.a. darauf ab, Zusammenhänge zwischen klinischen Daten und kinetischen Parametern aufzudecken. Vor allem sollte die Nierenfunktion der

untersuchten Patienten berücksichtigt werden. Als unabhängige Variable bot sich zum einen die endogene Kreatininclearance an, wie sie aus der Serumkonzentration und der Kreatininexkretion im Urin ermittelt werden konnte. Zum zweiten konnte eine Kombination klinischer Daten, mit denen die glomeruläre Filtrationsrate in Beziehung steht, als unabhängige Variable eingesetzt werden. Insbesondere waren der Einfluß von Alter, Geschlecht, Körpergewicht und -größe und Serumkreatininkonzentration zu erheben (vgl. Cockcroft und Gault 1976, Hallynck et al. 1981b, Jelliffe 1973, Kampmann et al. 1974, Wagner et al. 1974). Auch die schon genannten Nomogramme zur Ermittlung der endogenen Kreatininclearance stellen eine solche, wenn auch etwas komplexere Kombination dieser Faktoren dar. Als Gruppierungsvariable kamen noch das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz oder die gleichzeitige Applikation von Furosemid in Betracht.
Bei den als abhängige Variablen verstandenen kinetischen Parametern ist der Eliminationskonstanten β die größte klinisch-praktische Bedeutung zuzuschreiben (Dettli 1973). Die eigentlich bestimmenden kinetischen Größen sind jedoch wahrscheinlich die Körperclearance und das fiktive Verteilungsvolumen (Gibaldi und Koup 1981). Andere kinetische Parameter sind demgegenüber nur von geringerer Aussagekraft. Die zusätzlich errechnete therapeutische perorale Erhaltungsdosis kann für die Klinik von Nutzen sein (s.o.).

2.5.3. Diskussion

Die vorliegende pharmakokinetische Studie stellt einen "biologischen" Versuch dar, dessen Ergebnisse, verglichen

mit der Gesamtpopulation, Fehler aufweisen, die durch die angewandten Methoden und die zufällige Auswahl der Patienten erklärbar sind. Insofern sind auch die Ergebnisse nicht als sicher, sondern in gewissen Grenzen für die Gesamtpopulation als wahrscheinlich zu verstehen. Die in den Begriffen "unabhängig" und "abhängig" intendierte Kausalität ist aus den statistischen Verfahren nicht begründbar. Diese Ursache-Wirkungs-Beziehung ist vielmehr durch die angegebenen klinischen Überlegungen begründet, z.B. durch den Einfluß einer präexistenten Nierenfunktionsstörung auf die renale Elimination einer applizierten Substanz.

3. Ergebnisse zum klinisch-pharmakologischen Versuch

3.1. Daten der Patienten

An der Studie nahmen 19 weibliche und 11 männliche Patienten teil. Ihre klinischen Daten sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

3.1.1. Altersverteilung und Körpermaße der Patienten

Die Patienten besaßen ein mittleres Alter von 61 Jahren (24 - 87 Jahre). Ihr Körpergewicht lag zwischen 37,5 und 82,5 kg (im Mittel 63,1 kg) und ihre Körpergröße zwischen 149 und 198 cm (im Mittel 165 cm). Daraus ließ sich eine mittlere Körperoberfläche (BSA) von 1,69 m^2 (1,27 - 2,07 m^2) berechnen. Die Körpermagermasse (LBM) konnte mit 47,3 kg (30,9 - 63,5 kg) bestimmt werden.

3.1.2. Daten zur Nierenfunktion

3.1.2.1. Serumkreatininkonzentration

Die Kreatininkonzentration im Serum Cr_S betrug im Mittel 3,4 mg/100ml (0,6 - 9,2 mg/100 ml). Es wurden außerdem $1/Cr_S$ und log (Cr_S) für jeden Patienten berechnet (s.u.).

3.1.2.2. Endogene Kreatininclearance

Die endogene Kreatininclearance $Cl_{Cr\ U}$ konnte aus Serumkreatininkonzentration und Kreatininausscheidung im Urin bei 28 Patienten ermittelt werden. Sie lag zwischen 4,2 und 104,5 ml/min (im Mittel 37,9 ml/min). Nach der Beziehung von Cockcroft und Gault (1976) errechnete

Tab.4: Klinische Daten zu den 30 Patienten

Nr.	M/W[Λ]	Alter (Jahre)	KG[Φ] (kg)	LBM[*] (kg)	BSA[†] (m^2)	Cr_S[§] (mg/100 ml)	$Cl_{Cr\ mes}$[Π] (ml/min)	Cl_{Cr} BSA[¶] (ml/min/1,73 m^2)	Cl_{Cr} LBM[#] (ml/min/50 kg
1	W	76	76,7	51,9	1,88	0,8	56,1	66,6	75,0
2	W	76	66,5	46,8	1,73	1,1	50,0	45,7	54,6
3	W	50	58,0	39,6	1,52	0,6	88,5	116,9	122,9
4	W	57	62,2	41,1	1,57	1,0	75,6	67,1	79,0
5	W	74	70,0	47,9	1,76	1,0	-[&]	53,6	61,0
6	W	57	53,4	42,0	1,59	3,2	19,1	17,8	24,6
7	W	24	43,4	35,5	1,41	2,0	41,1	36,4	48,7
8	M	54	68,0	53,6	1,76	2,3	46,1	34,7	35,6
9	W	53	69,2	46,4	1,72	8,1	4,9	8,9	10,1
10	W	36	66,8	45,7	1,64	5,4	20,3	16,0	18,2
11	M	52	69,4	54,8	1,80	5,3	14,9	15,4	15,7
12	M	49	66,7	52,7	1,74	1,4	104,5	59,9	62,1
13	W	56	78,0	51,6	1,88	1,8	31,7	39,6	43,9
14	W	74	72,8	48,0	1,78	1,1	64,4	60,2	66,4
15	M	41	66,2	53,2	1,76	5,6	8,8	10,4	10,2

Fortsetzung Tab.4:

16	W	81	44,6	35,3	1,39	1,3	42,0	29,7	43,9
17	M	84	54,0	45,5	1,58	4,4	-	8,9	12,7
18	W	75	40,8	34,6	1,41	0,8	31,5	48,0	75,0
19	M	74	63,0	51,5	1,72	6,2	7,9	9,4	9,4
20	M	69	69,2	55,2	1,81	8,6	14,1	7,6	7,9
21	W	80	37,7	31,0	1,27	1,4	27,3	26,0	52,7
22	W	87	37,5	30,9	1,27	0,9	36,5	35,6	58,9
23	M	55	54,0	46,2	1,61	6,9	4,2	9,9	7,1
24	W	55	56,2	43,6	1,63	7,2	6,8	8,3	10,8
25	M	52	82,5	63,3	2,01	2,2	54,9	39,4	38,4
26	W	51	66,4	43,5	1,65	2,3	30,9	31,8	36,6
27	W	73	65,5	47,6	1,74	3,1	22,0	16,6	21,4
28	M	54	78,0	61,2	1,96	1,1	86,6	74,8	74,1
29	M	81	74,0	63,5	2,07	1,2	66,7	42,2	47,5
30	W	32	81,1	53,9	1,94	9,2	4,9	10,0	10,7

$^{\Lambda}$ männlich/weiblich. $^{\Phi}$ Körpergewicht. * Körpermagermasse.

† Körperoberfläche.

§ Kreatininkonzentration im Serum. $^{\amalg}$ Gemessene endogene Kreatininclearance. ¶ Endogene Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault.

$^{\infty}$ Endogene Kreatininclearance nach Hallynck und Mitarb.

$^{\&}$ Wegen unzureichender Urinsammlung nicht ermittelt.

Fortsetzung Tab.4: Pharmaka und Diagnosen zu den Patienten

Nr.	Furo-semid	Andere Pharmaka[×]	Herz-insuff.[**]	Andere Erkrankungen[∫]
1	Ja	DG,ISDN,Ampicillin	3	KHK, Infektion ableitende Harnwege
2	Ja	DG, Insulin	3	Diabetes mellitus
3	Nein	DG, ISDN	2	KHK, Art. Hypertension, Hep tomegalie, Neurofibromatos
4	Nein	ISDN	0	KHK
5	Nein	Thiazid, Triamteren, DG, ISDN	3	Mitralvitium, Art. Hyperte sion, Osteoporose
6	Ja	DGT, ISDN	2	KHK, Zystennieren
7	Nein	Carbenicillin, Sisomycin	0	Bds. Ureterostomie, Pyelo-nephritis
8	Nein	Indomethazin	2	Akute Glomerulonephritis, Arthralgie, Idiopathische hypertrophische subaortale Stenose
9	Ja	DGT, Allopurinol	2	Zystennieren, Hyperurikämi Leberzirrhose?
10	Ja	DGT, Prazosin	0	Chronische Glomerulo-nephritis
11	Ja	DGT, ISDN, Prazosin, Hydralazin, Clonidin, Allopurinol	3	Chronische Niereninsuffizi Art. Hypertension, Hyperurikämie
12	Ja	Fluocortolon	0	Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis

Fortsetzung Tab.4:

13	Nein	Thiazid, Triamteren, Propranolol, Oxazepam	0	Analgetika-Nephropathie, Art. Hypertension
14	Nein	DGT, ISDN	2	KHK
15	Nein	-	0	Chronische Niereninsuffizienz
16	Nein	Thiazid, DG, ISDN, Aminophyllin, Oxazepam	2	KHK, Chronische obstruktive Bronchitis
17	Ja	DG, ISDN, Aminophyllin	3	Chronische Niereninsuffizienz, Obstruktive Bronchitis
18	Nein	Thiazid, Spironolacton, DG, ISDN, Glibenclamid	3	Kombiniertes Mitralvitium, Diabetes mellitus, Bronchitis
19	Ja	DGT, ISDN, Aminophyllin	3	KHK, Chronische Niereninsuffizienz, Obstruktive Bronchitis
20	Ja	DGT, ISDN, Hydralazin	2	KHK, Art. Hypertension, Chronische Niereninsuffizienz
21	Nein	Thiazid, Spironolacton, DGT, ISDN	3	KHK
22	Nein	Thiazid, Triamteren, DGT, Aminophyllin, Ampicillin	2	Obstruktive Bronchitis, Infektion der ableitenden Harnwege
23	Ja	DG, ISDN, Metoprolol Clonidin	2	KHK, Art. Hypertension, Chronische Niereninsuffizienz
24	Nein	Ampicillin, Mianserin	0	Chronische Niereninsuffizienz, Infektion der ableitenden Harnwege
25	Ja	DGT, ISDN, Prazosin, Hydralazin	2	KHK, Art. Hypertension, Chronische Niereninsuffizienz

Fortsetzung Tab.4:

26	Ja	DGT, Atenolol, Captopril, Prazosin, Hydralazin, Clonidin, Dicloxacillin, Amoxycillin, Allopurinol	2	Art. Hypertension, Chronisch Pyelonephritis, Hyperurikämi
27	Ja	-	2	Akutes postoperatives Nieren versagen bei Chronischer Niereninsuffizienz
28	Nein	DG, ISDN, Nifedipin, Metoprolol, Hydralazin	2	KHK, Art. Hypertension
29	Ja	DGT, ISDN, Ampicillin	3	KHK, Infektion der ableitend Harnwege
30	Nein	-	0	Zystennieren

× DG: Digoxin, DGT: Digitoxin, ISDN: Isosorbiddinitrat.

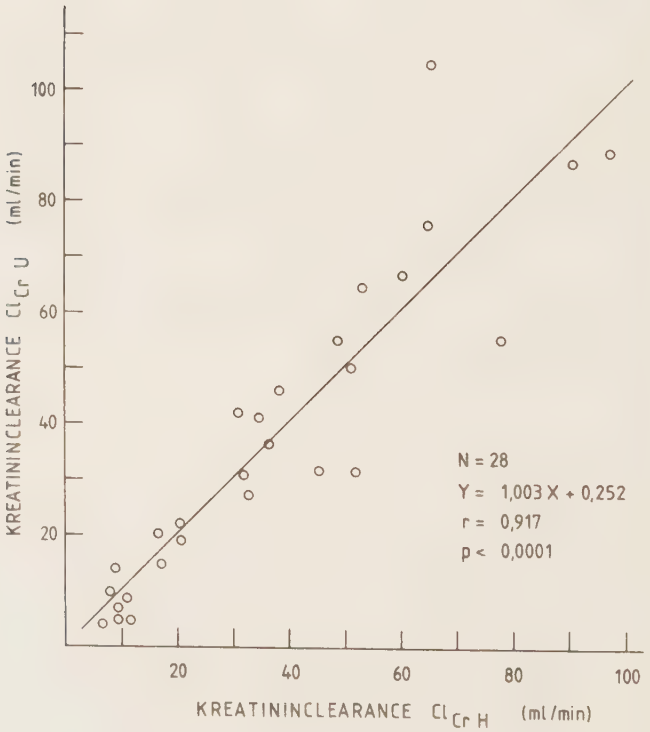
** Klassifiziert entsprechend der NYHA. ʃ KHK: Koronare Herzkrankheit.

sich eine mittlere Kreatininclearance $Cl_{Cr\ C}$ von 33,8 ml/min (7,8 - 102,7 ml/min). Wurde sie auf die Körperoberfläche bezogen, betrug sie im Mittel 34,6 ml/min/1,73 m^2 in einem Bereich zwischen 7,6 und 116,9 ml/min/1,73 m^2.
Unter Anwendung der Methode von Hallynck et al. (1981) konnte eine mittlere endogene Kreatininclearance $Cl_{Cr\ H}$ von 40,8 ml/min/50 kg LBM (7,1 - 122,9 ml/min/50 kg LBM) berechnet werden. Wurde die individuelle Körpermagermasse einbezogen, um diese Werte mit den anderen Verfahren zur Ermittlung der Kreatininclearance vergleichbar zu machen, ergab sich eine Kreatininclearance von im Mittel 37,4 ml/min (6,6 - 97,3 ml/min).
Zwischen der aus dem Sammelurin bestimmten ($Cl_{Cr\ U}$) und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault ($Cl_{Cr\ C}$) fand sich eine enge lineare Beziehung ($r = 0,889$, $p < 0,0001$, $n = 28$). Gleich eng war die lineare Relation zwischen der gemessenen ($Cl_{Cr\ U}$) und der nach der Methode von Hallynck et al. ($Cl_{Cr\ H}$, in ml/min) ermittelten Kreatininclearance (Abb. 10, $r = 0,917$, $p < 0,0001$, $n = 28$).

3.1.3. Übrige Parameter

Entsprechend der Tabelle 4 wurden die Diagnosen der Patienten erhoben, wie sie sich aus dem Gesamtbild während des stationären Aufenthaltes des Patienten ergaben. Bei 22 Patienten bestand eine Herzinsuffizienz, die nach der NYHA-Klassifikation als ^{o}II oder ^{o}III eingestuft wurde. Von der Vielzahl der applizierten Pharmaka (Tabelle 4) war vor allem das Saluretikum Furosemid von Interesse. 15 Patienten wurden aus therapeutischen Überlegungen, die nicht im Zusammen-

Abb.10: Beziehung zwischen der aus der aktuellen Kreatininexkretionsrate ermittelten ($Cl_{Cr\ U}$) und der nach Hallynck et al. (1981a) geschätzten endogenen Kreatininclearance ($Cl_{Cr\ H}$)



hang mit dieser Studie standen, mit diesem Pharmakon behandelt.
Die intravenös applizierte Disopyramid-Dosis betrug 80,3 ± 24,0 mg Disopyramid-Base. Dies entspricht einer mittleren Dosis von 1,34 ± 0,56 mg/kg Körpergewicht. Bei 13 Patienten lag die Dosis oberhalb 1,34 mg/kg ("hohe Dosis"), bei 17 Patienten war sie kleiner oder gleich 1,34 mg/kg ("niedrige Dosis").

3.1.4. Zusammenhänge zwischen den klinischen Daten

Der Tabelle 5 sind Korrelationskoeffizienten als Maß für den Zusammenhang verschiedener klinischer Daten untereinander zu entnehmen. Sie geben einen Aufschluß über die Struktur der untersuchten Patientenstichprobe. Das Reziproke des Serumkreatininwertes wurde zur Linearisierung dieses Parameters herangezogen (s. Abschn. 3.4.1.).

Einige Aussagen sind hervorzuheben: In unserem Untersuchungsgut waren ältere Patienten im Durchschnitt leichter und besaßen einen niedrigeren Serumkreatininwert. Größere Patienten wiesen eine höhere Serumkreatininkonzentration auf. Weibliche Patienten waren leichter, kleiner und besaßen eine niedrigere Serumkreatininkonzentration. Es bestand eine mäßig enge Beziehung zwischen Körpergewicht und Körpergröße, allerdings eine enge Relation zwischen Körpermagermasse und Körpergewicht bzw. -größe. Die Körperoberfläche war sehr eng korreliert mit Körpergewicht, -größe und -magermasse. Die Bolusdosis von Disopyramid wurde unabhängig vom Alter oder dem Gewicht des Patienten gewählt, jedoch bekamen Patienten mit höherem Serumkreatinin (und damit auch größere Patienten) eine

Tab.5: Zusammenhang zwischen den bei 30 Patienten beobachteten klinischen Daten. Ergebnisse einfacher linearer Regressionsanalyse, ausgedrückt durch den Korrelationskoeffizienten r.

	Geschlecht[+]	Alter	Gewicht	Größe	Körpermager-masse	Körperober-fläche	1/Serum-kreatinin
Geschlecht[+]	-						
Alter	0,029	-					
Körpergewicht	-0,285	-0,265	-				
Körpergröße	-0,579*	0,035	0,556*	-			
Körpermager-masse	-0,657*	-0,180	0,882*	0,810*	-		
Körperober-fläche	-0,440*	-0,180	0,950*	0,786*	0,962*	-	
1/Serum-kreatinin	0,354	0,369*	-0,170	-0,228	-0,285	-0,215	-
Disopyramid-Dosis	0,304	0,084	0,013	-0,279	-0,160	-0,100	0,480*

[+] männlich ≙ 1, weiblich ≙ 2

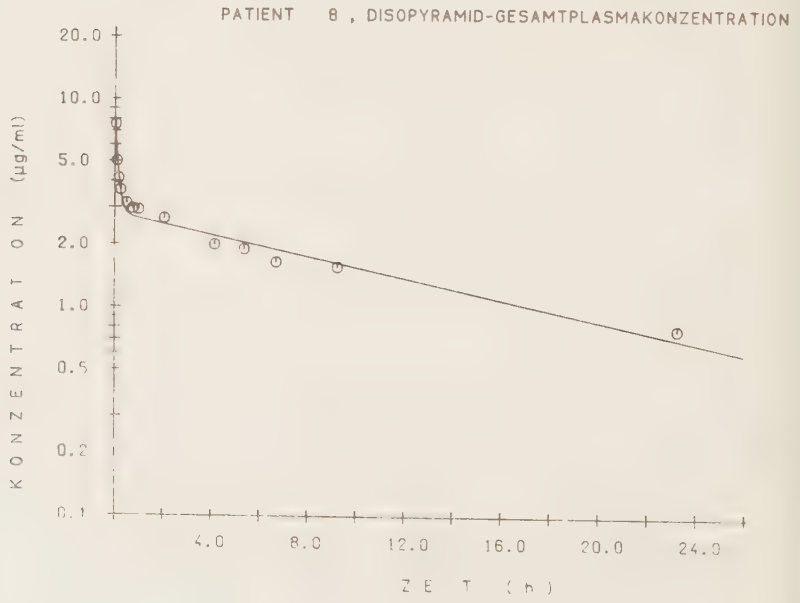
* $p < 0,05$

niedrigere Dosis. Dies sind offensichtlich Auswirkungen der im oberen und unteren Anteil der Nierenfunktionsbandbreite unterschiedlichen Zusammensetzung der Patientenstichprobe hinsichtlich Alter und Geschlecht (wie auch aus Tabelle 4 zu entnehmen ist).
Wird der Einfluß der Variablen Geschlecht, Alter, Körpergewicht, -größe, -magermasse und -oberfläche durch partielle Regressionsanalyse eliminiert (s.o.), ergibt sich zwischen dem Reziproken des Serumkreatinins und der Bolusdosis ein Korrelationskoeffizient r = 0,410. Dies weist darauf hin, daß die Disopyramid-Bolusdosis vor allem durch die Nierenfunktion bestimmt und bei erhöhten Serumkreatininwerten verringert wurde.

3.2. Kongruenz der Serumkonzentration-Zeit-Kurven mit kinetischem Modell

Eine typische Disopyramid-Serumkonzentration-Zeit-Kurve zeigt Abb. 11. In dieser halblogarithmischen Darstellung ist eine schnelle Distributionsphase von einer deutlich langsameren Eliminationsphase zu unterscheiden. Eine solche biexponentielle Abklingkurve wurde bei allen Patienten beobachtet. Sie stimmt mit der Annahme eines offenen 2-Kompartiment-Modells (s.o.) überein. Bei den meisten Patienten konnten praktisch alle Datenpunkte gut an dieses Modell angepaßt werden, insbesondere zeigte die relative Abweichung der geschätzten von der gemessenen Konzentration eine zufällig erscheinende, nicht konzentrations- bzw. zeitabhängige Verteilung. Dies weist auch auf die richtige Wahl der bei der Regression erfolgenden Datenpunktwichtung (s.o.) hin. Die im folgenden wiedergegebenen Resultate nach i.v. Bolus wurden dementsprechend aus den für ein offenes 2- Kompartiment-Modell mit Elimination aus dem

Abb.11: Beispiel einer Disopyramid-Serumkonzentration-Zeit-Kurve nach i.v. Bolus von 50 mg Disopyramid



zentralen Kompartiment zutreffenden mathematischen Beziehungen (s.o.) gewonnen.

3.3. Pharmakokinetische Daten von Disopyramid

Wichtige erhobene pharmakokinetische Daten sind für jeden Patienten in Tabelle 6 aufgelistet.

3.3.1. Verteilungsvolumina

3.3.1.1. Vd_{ss} und Vd_{β}

Das fiktive Verteilungsvolumen im "steady state" Vd_{ss} konnte im Mittel zu 36,2 l (15,8 - 57,6 l) oder zu 0,61 l/kg Körpergewicht (0,23 - 1,29 l/kg) geschätzt werden. Das scheinbare Verteilungsvolumen aus der Eliminationsphase Vd_{β} lag mit 38,1 l (15,8 - 70,9 l) unwesentlich höher.

3.3.1.2. Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments V_1

Das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments nahm mit im Mittel 13,6 l (2,8 - 31,2 l) etwa 37,8 % (6,3 - 62,8 %) des gesamten kinetischen Verteilungsraumes (Vd_{ss}) von Disopyramid ein.

3.3.2. Clearances

Die ermittelten Clearances wurden sowohl auf die Körperoberfläche als auch auf die Körpermagermasse bezogen.

Tab.6: Pharmakokinetische Parameter zu den 30 Patienten*

Nr.	Bolus-dosis (mg)	$Cl_{DIS\ tot}$ (ml/min)	$Cl_{DIS\ ren}$ (ml/min)	$Cl_{DIS\ met}$ (ml/min)	Vd_{ss} (l)	V_1 (l)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	Tages-dosis** (mg)
1	100	78,9	29,4	49,5	43,1	19,8	5,11	0,107	649
2	100	77,6	17,4	60,2	39,2	8,4	10,8	0,114	639
3	100	113,1	43,2	69,9	57,6	21,1	8,11	0,115	930
4	100	104,2	18,3	85,9	28,5	5,3	13,3	0,203	857
5	100	61,4	-&	-	46,8	15,1	7,51	0,0769	505
6	100	17,1	4,8	12,3	33,9	5,1	7,45	0,0295	140
7	100	60,6	24,8	35,8	41,8	9,5	7,38	0,0834	499
8	50	22,3	11,7	10,6	22,2	7,6	7,95	0,0593	183
9	50	5,2	1,1	4,1	15,8	7,9	5,23	0,0197	43
10	50	28,0	5,0	23,0	37,2	22,4	0,610	0,0428	230
11	50	26,0	2,6	23,4	23,4	6,9	11,0	0,0656	214
12	100	71,3	32,7	38,6	37,5	16,0	7,90	0,112	586
13	100	26,2	15,9	10,3	35,6	17,8	1,84	0,0431	216
14	100	32,6	19,3	13,3	35,8	8,1	8,92	0,0535	268
15	50	26,8	7,8	19,0	34,9	13,5	4,24	0,0453	221
16	100	37,1	14,5	22,6	32,8	13,1	3,54	0,0659	305
17	50	16,0	-	-	21,0	9,4	2,66	0,0446	132
18	50	46,3	25,7	30,6	39,7	8,9	7,33	0,0676	381

Fortsetzung Tab.6:

19	80	29,3	2,8	26,5	28,6	13,5	2,97	0,0600	241
20	100	69,4	3,0	66,4	45,4	19,5	2,99	0,0879	571
21	100	40,7	17,6	23,1	48,7	23,4	1,79	0,0486	335
22	100	44,5	11,0	33,5	38,8	18,6	1,94	0,0661	366
23	50	23,7	1,8	21,9	37,3	6,4	4,93	0,0366	195
24	50	17,7	1,5	16,2	21,5	11,5	0,701	0,0462	146
25	100	30,1	12,1	18,0	36,1	13,0	3,27	0,0486	248
26	100	93,1	14,9	78,2	54,0	31,2	0,421	0,0788	766
27	50	60,4	-	-	38,2	17,2	0,745	0,0780	497
28	100	80,9	38,7	42,2	44,4	2,8	25,0	0,102	665
29	50	32,0	11,7	20,3	27,5	11,3	3,10	0,0674	263
30	80	23,7	1,1	22,6	37,9	23,8	0,697	0,0363	195

---

* Zur Erläuterung der Abkürzungen der Parameter s. Text.

** Fiktive perorale Tagesdosis zur Erhaltung einer therapeutischen Serumkonzentration, s.Text

& Wegen unzureichender Urinsammlung nicht ermittelt.

3.3.2.1. Disopyramid-Körperclearance

Aus den Serumspiegel-Abklingkurven der Patienten ergab sich eine mittlere Disopyramid-Körperclearance $Cl_{DIS\ tot}$ von 46,5 ml/min. Sie war zwischen 5,2 und 113,1 ml/min weit gestreut. Die auf die Körperoberfläche bezogene Körperclearance lag zwischen 5,2 und 128,7 ml/min/1,73 m^2, im Mittel 48,7 ml/min/1,73 m^2. Die mittlere, auf die Körpermagermasse bezogene Körperclearance betrug 51,7 ml/min/50 kg LBM (5,6 - 142,8 ml/min/50 kg LBM).

3.3.2.2. Renale Disopyramid-Clearance

Die renale Disopyramid-Clearance $Cl_{DIS\ ren}$ betrug im Mittel 14,5 ml/min (1,1 - 43,2 ml/min) und entsprach etwa einem Drittel der totalen Körperclearance. Umgerechnet auf die Körperoberfläche oder Körpermagermasse lag sie zwischen 1,0 und 49,2 ml/min/1,73 m^2 (im Mittel: 15,3 ml/min/1,73 m^2) bzw. zwischen 1,0 und 54,5 ml/min/50 kg LBM (Mittel: 16,3 ml/min/50 kg LBM).

3.3.2.3. Extrarenale Disopyramid-Clearance

Die extrarenale Disopyramid-Clearance $Cl_{DIS\ met}$ errechnete sich zu im Mittel 32,1 ml/min und streute zwischen 4,1 und 85,9 ml/min. Etwas höhere Werte ergaben sich bei Bezug auf die Körperoberfläche mit durchschnittlich 33,7 ml/min/1,73 m^2 (4,1 - 94,7 ml/min/1,73 m^2) oder bei Berücksichtigung der Körpermagermasse mit 35,8 ml/min/50 kg LBM (zwischen 4,4 und 104,5 ml/min/50 kg LBM).

3.3.3. Halbwertzeit von Disopyramid

Hier wurden die Makrokonstanten und die ihnen entsprechenden Halbwertzeiten der Distributions- und Eliminationsphase berücksichtigt. Die Mikrokonstanten k_{12}, k_{21} und k_{el} des verwendeten kinetischen Modells (s. Abschnitt 2.4.1.2.) gehen mit ihren Werten u.a. mit Gleichung (14) und (15) in die Makrokonstanten ein. Sie wurden im folgenden nicht weiter berücksichtigt.

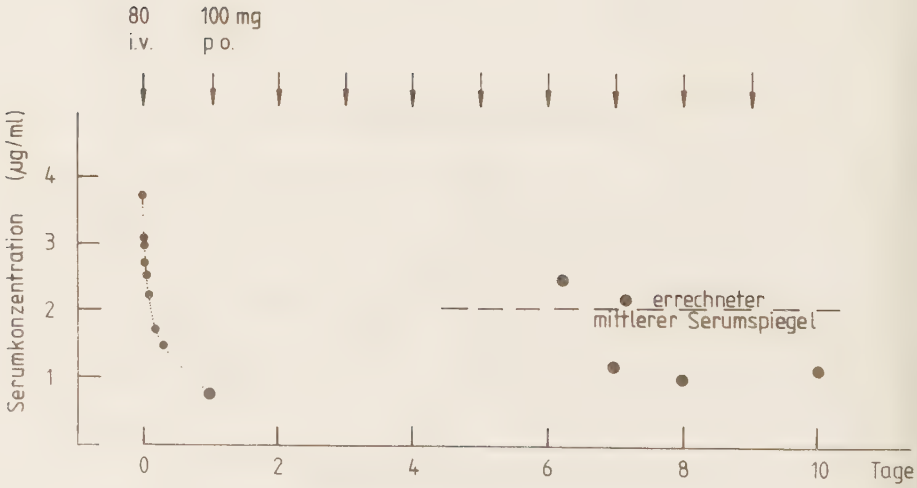
3.3.3.1. Distributionshalbwertzeit

Die Distributionskonstante α wies ein arithmetisches Mittel von 5,6 h^{-1} auf, war aber zwischen 0,4 und 25,0 h^{-1} weit gestreut. Der daraufhin ermittelte Medianwert betrug 4,59 h^{-1}.
Die entsprechende Distributionshalbwertzeit $t_{1/2\ \alpha}$ betrug im arithmetischen Mittel 19,3 min, der Median lag bei 9,1 min. Die einzelnen Werte lagen zwischen 1,7 und 98,8 min.

3.3.3.2. Eliminationshalbwertzeit

Die Eliminationsphase wies im arithmetischen Mittel eine Halbwertzeit $t_{1/2\ \beta}$ von 12,3 h und einen Median von 10,5 h auf, schwankte allerdings in dem weiten Bereich von 3,4 und 35,2 h. Die zugehörigen Werte der Eliminationskonstanten β betrugen 0,020 und 0,203 h^{-1} (arithmetisches Mittel 0,070 h^{-1}, Median 0,0658 h^{-1}).

Abb.12: Gemessene und aus i.v. Bolus errechnete Disopyramid-Serumspiegel nach Langzeitapplikation bei einem Patienten mit erheblich eingeschränkter Nierenfunktion



3.3.4. Erhaltungsdosis

3.3.4.1. Erhaltungsdosis aus Bolusversuch

Die nach Gleichung (23) bzw. (24) berechnete tägliche perorale Disopyramid-Dosis D_{ss} zur Erhaltung eines mittleren Wirkspiegels im "steady state" konnte im Mittel zu 383 mg bestimmt werden (dies entspricht 443 mg/70 kg Körpergewicht oder 425 mg/50 kg Körpermagermasse). Die für die einzelnen Patienten errechneten Werte lagen zwischen 43 und 930 mg, bzw. zwischen 43 und 1123 mg/70 kg Körpergewicht oder zwischen 46 und 1175 mg/50 kg Körpermagermasse.

3.3.4.2. Disopyramid-Serumkonzentrationen unter Langzeitapplikation am Beispiel eines Patienten

Patient Nr. 30 erhielt im Anschluß an die anläßlich der Disopyramid-Bolusgabe letzte Blutentnahme über insgesamt 10 Tage eine perorale Erhaltungsdosis von 128,8 mg Disopyramid-Phosphat (entsprechend 100 mg Disopyramid-Base) täglich in einer morgendlichen Gabe. Es wurden ab dem sechsten Tag drei Blutproben direkt vor Applikation der Tagesdosis und zwei Blutproben vier Stunden nach der oralen Applikation entnommen. Der Disopyramid-Serumspiegel schwankte zwischen etwa 2,3 µg/ml (nach vier Stunden) und 1,1 µg/ml (kurz vor Einnahme) (Abb. 12). Der sich hieraus ergebende arithmetische Mittelwert von 1,7 µg/ml stellt eine recht gute Näherung für die aus Gleichung (22) zu errechnende theoretische "steady state" - Konzentration von etwa 2,0 µg/ml dar (Abb. 12).

3.3.5. Konzentrationen des Metaboliten im Serum

3.3.5.1. Metabolit im Serum bei Einzelgabe

Der Hauptmetabolit des Disopyramid beim Menschen Mono-N-desalkyl-Disopyramid wurde ebenfalls bei der HPLC-Analyse registriert (s.o.). Die gemessenen Serumspiegel des Metaboliten waren nach intravenöser Einmalgabe im Vergleich zur Muttersubstanz sehr niedrig. Die höchste gemessene Serumkonzentration betrug 0,58 µg/ml (bei Patient Nr. 16), bei einigen Patienten war während der gesamten Versuchszeit kein Metabolit im Serum nachweisbar (Nr. 5, 8, 9). Zwischen der maximalen Metabolitkonzentration im Serum und der extrarenalen Disopyramidclearance bestand eine leichte positive, auf dem 5 %-Niveau soeben nicht signifikante Korrelation ($r = 0{,}445$). Eine etwas engere Beziehung konnte zwischen der maximalen Metabolitkonzentration und der auf das Körpergewicht bezogenen applizierten Disopyramid-Bolusdosis gefunden werden ($r = 0{,}571$, $p < 0{,}01$). Bei diesen Ergebnissen muß allerdings berücksichtigt werden, daß aufgrund der insgesamt niedrigen Konzentrationen des Metaboliten im Serum und der geringen Aussagefähigkeit der Maximalkonzentration über die gesamte Bildungsrate des Metaboliten eine Interpretation nur unter Vorbehalten erfolgen kann. Es wurde darauf verzichtet, aus den gemessenen Urinkonzentrationen eine renale Clearance des Metaboliten anzugeben, da die im Durchschnitt sehr niedrige Serumkonzentration des Metaboliten eine verläßliche Angabe der renalen Clearance nicht erlaubt hätte .

3.3.5.2. Metabolit im Serum bei Langzeitapplikation

Der in Abschnitt 3.3.4.2. genannte Patient wies in den mehrere Tage nach der oralen Disopyramid-Applikation gewonnenen Blutproben einen relativ konstant bleibenden, von der Konzentration der Muttersubstanz unabhängigen mittleren Serumspiegel des Metaboliten von 1,2 µg/ml auf. Diese Konzentration war dreimal so hoch wie die höchste, während des Bolusversuchs beobachtete Konzentration von 0,4 µg/ml. Sie lag etwa ebenso hoch wie die 24 Stunden nach Applikation gemessenen Disopyramid-Spiegel (siehe Abschnitt 3.3.4.2.).

3.4. Zusammenhang zwischen klinischen und kinetischen Daten

Der Zusammenhang zwischen klinischen und kinetischen Parametern wurde mittels linearer Regressionsmethoden überprüft (s.o.).

3.4.1. Abhängigkeit der Kinetik von der Nierenfunktion

Die als Maß für die glomeruläre Filtrationsrate dienende endogene Kreatininclearance ist außer durch die direkte Messung auch aus verschiedenen klinischen Daten ermittelt worden wie Alter, Geschlecht, Körpergröße, -gewicht oder -oberfläche (Cockcroft und Gault 1976, Jelliffe 1973, Kampmann et al. 1974). Neuerdings ist auch die Körpermagermasse herangezogen worden (Hallynck et al. 1981a). Der wichtigste Parameter zur Schätzung der endogenen Kreatininclearance ohne die Kenntnis der individuellen

Tab.7: Ergebnisse zur einfachen linearen Regression.
Abhängigkeit zwischen kinetischen und klinischen Daten bei 30 Patienten, ausgedrückt durch den Korrelationskoeffizienten r

Unabhängige Variable*	Abhängige Variable*						
	$Cl_{DIS\ tot}$ (ml/min)	Vd_{ss} (l)	$Cl_{DIS\ ren}$** (ml/min)	$Cl_{DIS\ met}$** (ml/min)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	D_{ss} (mg/24 h)
Geschlecht	0,208	0,285	0,131	0,122	-0,193	0,083	0,208
Alter	0,010	-0,043	0,050	0,025	-0,090	0,064	0,010
Körpergewicht	0,029	-0,080	-0,049	0,012	0,160	0,042	0,029
Körpermagermasse	-0,121	-0,211	-0,111	-0,118	0,195	-0,050	-0,121
Körpergröße	-0,286	-0,270	-0,149	-0,318	0,094	-0,202	-0,286
Körperoberfläche	-0,080	-0,163	-0,095	-0,100	0,157	-0,038	-0,080
Serumkreatinin Cr_S	-0,507$^{\Phi}$	-0,367$^{\int}$	-0,741†	-0,262	-0,353$^{\amalg}$	-0,484$^{\Phi}$	-0,507$^{\Phi}$
$1/Cr_S$	0,639§	0,489$^{\Phi}$	0,822†	0,407$^{\int}$	0,382$^{\int}$	0,571§	0,638§
log (Cr_S)	-0,592§	0,443$^{\int}$	-0,811†	-0,340$^{\amalg}$	-0,390$^{\int}$	-0,553$^{\Phi}$	-0,592§
D_o (mg)	0,564$^{\Phi}$	0,602§	0,494$^{\Phi}$	0,502$^{\Phi}$	0,238	0,431$^{\int}$	0,564$^{\Phi}$
$D_{o\ P}$ (mg)	0,320	0,458$^{\int}$	0,469$^{\int}$	0,347	0,099	0,167	0,320

Signifikanz der Regression:
† $p < 0,0001$; § $0,0001 < p < 0,001$; Φ $0,001 < p < 0,01$; ∫ $0,01 < p < 0,05$; ∐ $0,05 < p < 0,10$; alle anderen $p > 0,10$. * Geschlecht: männlich ≙ 1, weiblich ≙ 2; D_o: applizierte Bolusdosis; $D_{o\ P}$: durch partielle Regressionsanalyse eliminierter Einfluß von Geschlecht, Alter, Körpergewicht, -größe, $1/Cr_S$; weitere Abkürzungen siehe Text. ** n = 27.

Kreatininexkretion im Urin ist jedoch die Serumkreatininkonzentration. Der hyperbolische Anstieg der Serumkreatininkonzentration bei sinkender Kreatininclearance (vgl. Epstein 1977) kann mittels des Reziproken des Serumkreatinins linearisiert werden (vgl. Cockcroft und Gault 1976, Jelliffe 1973).

3.4.1.1. Abhängigkeit kinetischer Parameter von einzelnen klinischen Variablen

Mittels einfacher linearer Regression wurde der Einfluß der in Abschnitt 3.4.1. genannten klinischen Faktoren auf die ermittelten kinetischen Parameter der Patienten einzeln untersucht (Tabelle 7). Zusätzlich wurde die applizierte Dosis als unabhängige Variable einbezogen. Das Reziproke des Serumkreatininwertes $1/Cr_s$ zeigte im Vergleich zu den übrigen klinischen Parametern die engste Korrelation zu den untersuchten kinetischen Variablen. Es wurde von der Gesamtvarianz der Disopyramid-Körperclearance 40,8 %, der des Verteilungsvolumens Vd_{ss} 23,9 %, der der renalen Disopyramid-Clearance 67,6 %, der der extrarenalen Disopyramid-Clearance 16,6 %, der der Distributionskonstanten α 14,6 % und der Eliminationskonstanten β 32,6 % durch Regression gegen $1/Cr_s$ erklärt. Wegen der direkten Proportionalität zwischen Disopyramid-Körperclearance und fiktiver Tagesdosis ergab sich für beide ein praktisch identischer Korrelationskoeffizient. Alle genannten Korrelationskoeffizienten waren mit $p < 0,05$ signifikant von 0 verschieden. Die Voraussagbarkeit der kinetischen Größen durch einen logarithmisch transformierten Serumkreatininwert war etwas schlechter im Vergleich zu $1/Cr_s$, aber noch deutlich besser als

durch die nicht transformierte Serumkreatininkonzentration.
Die Regressionsgleichungen gegen andere klinische Größen wie Geschlecht, Alter, Körpergewicht und -größe erreichten keine signifikanten Korrelationskoeffizienten. Allerdings zeigte sich für das untersuchte Patientengut eine leichte, positiv korrelierte Beziehung zwischen der Kinetik und dem Geschlecht (männlich $\hat{=}$ 1, weiblich $\hat{=}$ 2), die tendenziell höhere kinetische Daten für weibliche Patienten andeutet. Entsprechend weisen bei der Variablen Körpergröße negative Korrelationskoeffizienten darauf hin, daß kleinere Patienten eine schnellere Elimination bzw. ein größeres Verteilungsvolumen besitzen. Die oben (Abschnitt 3.1.4.) angedeuteten Unterschiede in der Verteilung bestimmter unabhängiger Variablen über die Bandbreite der Nierenfunktionsstörung sind für diese beobachtbaren, aber nicht signifikanten Beziehungen verantwortlich zu machen.
Es war ein deutlicher und signifikanter Einfluß der applizierten Dosis auf die kinetischen Parameter festzustellen. Wird mittels partieller Regressionsanalyse der Einfluß der Variablen Geschlecht, Alter, Körpergewicht, -größe und Reziprokes des Serumkreatinins eliminiert, sind die Korrelationskoeffizienten der Beziehungen zwischen den kinetischen Parametern und der Bolusdosis deutlich kleiner und überwiegend statistisch nicht mehr signifikant (Tabelle 7). Das Verteilungsvolumen Vd_{ss} und die renale Disopyramid-Clearance erweisen sich jedoch als statistisch signifikant abhängig von der Bolusdosis (jeweils $p < 0{,}05$).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß der lineare Zusammenhang zwischen der Bolusdosis und den kinetischen Parametern teilweise, nicht jedoch vollständig durch

die in unserem Patientengut nachweisbare Beziehung zwischen applizierter Bolusdosis und insbesondere der Serumkreatininkonzentration (Tabelle 5) erklärt werden kann.

Weiterhin wurde der statistische Zusammenhang zwischen komplexeren klinischen Parametern und der Kinetik von Disopyramid untersucht. Zugehörige Ergebnisse sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Die aus Serumkreatininkonzentration und Kreatininexkretionsrate im Urin ermittelte endogene Kreatininclearance $Cl_{Cr\ U}$ wies eine dem Reziproken des Serumkreatinins vergleichbare, enge Beziehung zu den kinetischen Größen auf, wobei das Verteilungsvolumen Vd_{ss} etwas schlechter und die Eliminationskonstante β etwas besser geschätzt wurde.
Die aus Nomogrammen gewonnenen Werte der endogenen Kreatininclearance $Cl_{Cr\ C}$ (nach Cockcroft und Gault) und $Cl_{Cr\ H}$ (nach Hallynck et al.) waren untereinander sehr gut vergleichbar und erklärten im Mittel etwa 47,8 % der Gesamtvarianz der Disopyramid-Körperclearance, 20,8 % der Gesamtvarianz des Verteilungsvolumens Vd_{ss}, 82,0 % der Varianz der renalen und 18,9 % der der extrarenalen Clearance, 33,9 % der Gesamtvarianz der Distributionskonstanten α und 39,9 % der der Eliminationskonstanten β. Alle Korrelationskoeffizienten waren mit $p < 0,05$ signifikant. Zusätzlich wurde der Einfluß einer Standardisierung der $Cl_{Cr\ C}$ auf die Körperoberfläche und der $Cl_{Cr\ H}$ auf die Körpermagermasse untersucht. Dazu mußten auch die kinetischen Parameter standardisiert werden. Bei Korrelation mit $Cl_{Cr\ C}$ wurden die kinetischen Clearancewerte ebenfalls auf die Körperoberfläche bezogen, das Verteilungsvolumen Vd_{ss} und die fiktive Tagesdosis auf das Körpergewicht.

Tab.8: Ergebnisse zur multiplen linearen Regression und zur einfachen linearen Regression (bei komplexen klinischen Parametern).

Abhängigkeit zwischen kinetischen und klinischen Daten bei 30 Patienten, ausgedrückt durch den Korrelationskoeffizienten r

	Abhängige Variable*						
Unabhängige Variablen**	$Cl_{DIS\ tot}$ (ml/min)	Vd_{ss} (l)	$Cl_{DIS\ ren}$*** (ml/min)	$Cl_{DIS\ met}$*** (ml/min)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	D_{ss} (ml/24 h)
Alter, Gewicht, $1/Cr_S$	0,689§	0,547∫	0,895†	0,448	0,490Π	0,602Φ	0,689§
Alter, Gewicht, $1/Cr_S$, Geschlecht	0,689Φ	0,553Π	0,914†	0,448	0,600∫	0,614∫	0,689Φ
Alter, Gewicht, Größe, $1/Cr_S$	0,718§	0,561∫	0,898†	0,542Π	0,510Π	0,619∫	0,718§
Alter, Gewicht, Größe, $1/Cr_S$, D_o	0,749§	0,678Φ	0,916†	0,606Π	0,514	0,630∫	0,748§
Alter, Gewicht, Größe, Geschlecht, $1/Cr_S$, D_o	0,764Φ	0,678∫	0,933†	0,642Π	0,606Π	0,669∫	0,764Φ
Alter, LBM, $1/Cr_S$, D_o	0,736§	0,677Φ	0,916†	0,571Π	0,547Π	0,624∫	0,736§
$Cl_{Cr\ U}$ (ml/min)**	0,635§	0,302	0,840†	0,411∫	0,535Φ	0,663§	0,634§
$Cl_{Cr\ C}$ (ml/min)	0,699†	0,458∫	0,898†	0,450∫	0,585§	0,632§	0,698†
$Cl_{Cr\ H}$ (ml/min)	0,683†	0,454∫	0,913†	0,420∫	0,580§	0,632§	0,683†
$Cl_{Cr\ C}$ (ml/min/1,73 m^2)∞	0,726†	0,282	0,889†	0,506Φ	0,543Φ	0,660†	0,684†
$Cl_{Cr\ H}$ (ml/min/50 kg LBM)¶	0,756†	0,539Φ	0,922†	0,545Φ	0,471Φ	0,644§	0,756†
$Cl_{Cr\ C}$ (ml/min/1,73 m^2), D_o^{∞}	0,759†	0,427Π	0,893†	0,595Φ	0,546Φ	0,668§	0,721†
$Cl_{Cr\ H}$ (ml/min/50kg LBM), D_o¶	0,777†	0,599Φ	0,923†	0,613Φ	0,471∫	0,652§	0,777†

Signifikanzen s.Tab.8. * Abkürzungen s.Tab.8 und Text. ** n=28. *** n=27.
∞, ¶: Standardisierung der abhängigen Variablen s. Text.

Zur Regression gegen $Cl_{Cr\ H}$ wurden alle Parameter (außer den kinetischen Konstanten α und β) auf die Körpermagermasse bezogen. So konnte $Cl_{Cr\ C}$ 52,7 % der Gesamtvarianz von $Cl_{DIS\ tot}$ erklären. Die Werte für Vd_{ss}, $Cl_{DIS\ ren}$, $Cl_{DIS\ met}$, α, β und D_{ss} betrugen 8,0 %, 79,0 %, 25,6 %, 29,5 %, 43,6 % und 46,6 %. Demgegenüber betrug bei Regression aus $Cl_{Cr\ H}$ das Bestimmtheitsmaß für $Cl_{DIS\ tot}$ 57,2 %, für Vd_{ss} 29,1 %, für $Cl_{DIS\ ren}$ 85,0 %, für $Cl_{DIS\ met}$ 29,7 %, für α 22,2 %, für β 41,5 % und für D_{ss} ebenfalls 57,2 %. Die bemerkenswerteste Differenz bestand hinsichtlich der Schätzung des Verteilungsvolumens, wobei der Bezug auf das Körpergewicht der Standardisierung auf die Körpermagermasse unterlegen war. Ein gewisser Einfluß der unterschiedlichen Bezugsgröße war auch bei der fiktiven Tagesdosis zu beobachten.

In Abb. 13 ist der Zusammenhang zwischen Disopyramid-Körperclearance und der nach Hallynck und Mitarbeitern ermittelten endogenen Kreatininclearance $Cl_{Cr\ H}$ graphisch dargestellt. Abb. 14 zeigt die Beziehung zwischen dem Verteilungsvolumen Vd_{ss} und $Cl_{Cr\ H}$, die Abb. 15 - 17 den Zusammenhang zwischen $Cl_{Cr\ H}$ und der renalen Disopyramid-Clearance $Cl_{DIS\ ren}$, der extrarenalen Disopyramid-Clearance $Cl_{DIS\ met}$ bzw. der fiktiven peroralen Tagesdosis D_{ss}.

3.4.1.2. Ergebnisse zur multiplen linearen Regressionsanalyse

Die verwendeten Nomogramme stellen eine komplexe Kombination mehrerer klinischer Einflußgrößen dar. Deswegen wurden zusätzlich auch mehrere klinische

Abb.13: Beziehung zwischen endogener Kreatininclearance (nach Hallynck et al. 1981a) und Disopyramid-Körperclearance.
Offene o Kreise: Disopyramid-Bolusdosis ≤ 1,34 mg/k
Körpergewicht, geschlossene ● Kreise: Bolusdosis
> 1,34 mg/kg

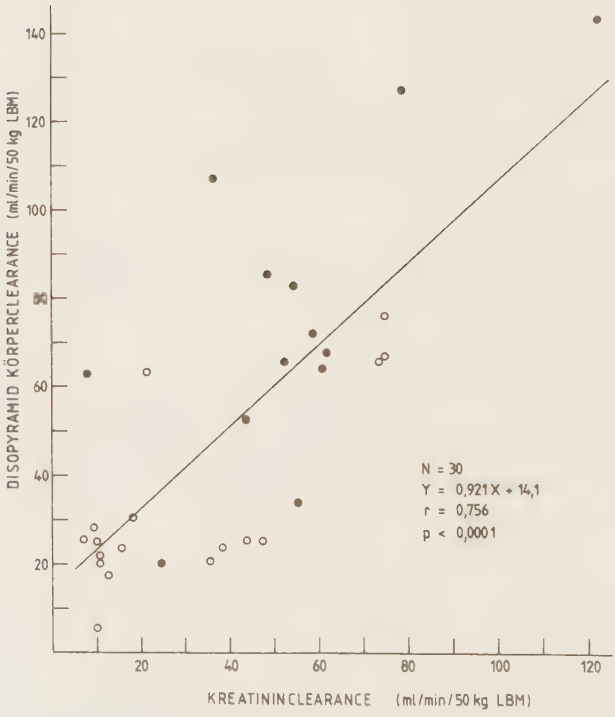


Abb.14: Beziehung zwischen endogener Kreatininclearance (nach Hallynck et al. 1981a) und dem Verteilungsvolumen von Disopyramid im steady state.
Offene o Kreise: Disopyramid-Bolusdosis $\leq$ 1,34 mg/kg Körpergewicht, geschlossene • Kreise: Bolusdosis > 1,34 mg/kg

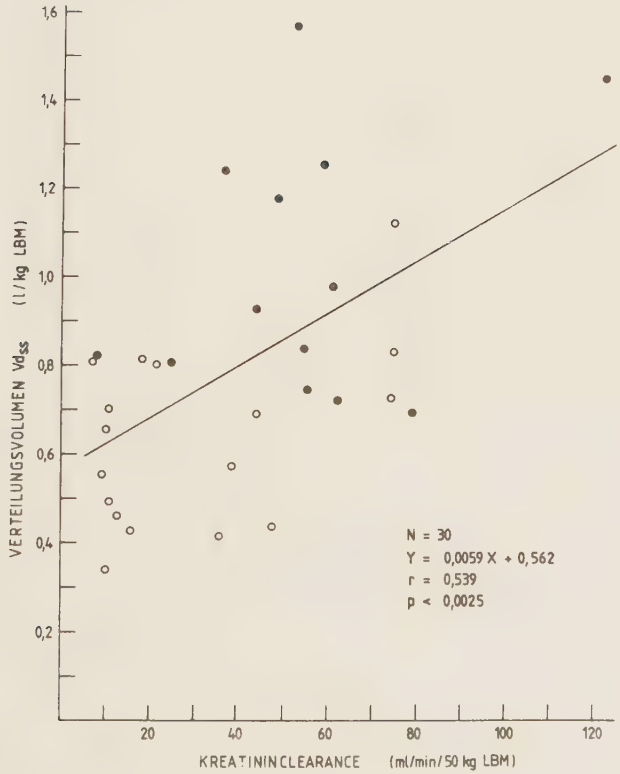


Abb.15: Beziehung zwischen endogener Kreatininclearance (nach Hallynck et al. 1981a) und der renalen Disopyramid-Clearance.
Offene o Kreise: Disopyramid-Bolusdosis ≤ 1,34mg/k Körpergewicht, geschlossene ● Kreise: Bolusdosis > 1,34 mg/kg

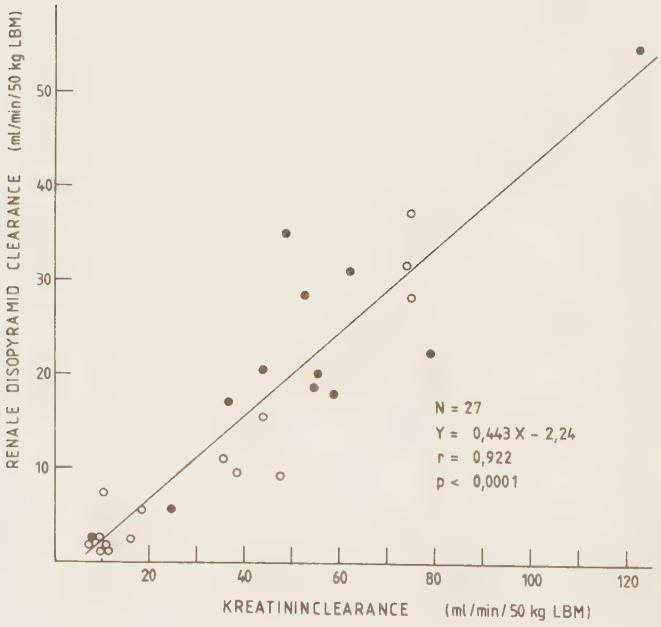


Abb.16: Beziehung zwischen endogener Kreatininclearance (nach Hallynck et al. 1981a) und der extrarenalen Disopyramid-Clearance.
Offene o Kreise: Disopyramid-Bolusdosis $\leq$ 1,34 mg/kg Körpergewicht, geschlossene • Kreise: Bolusdosis > 1,34 mg/kg

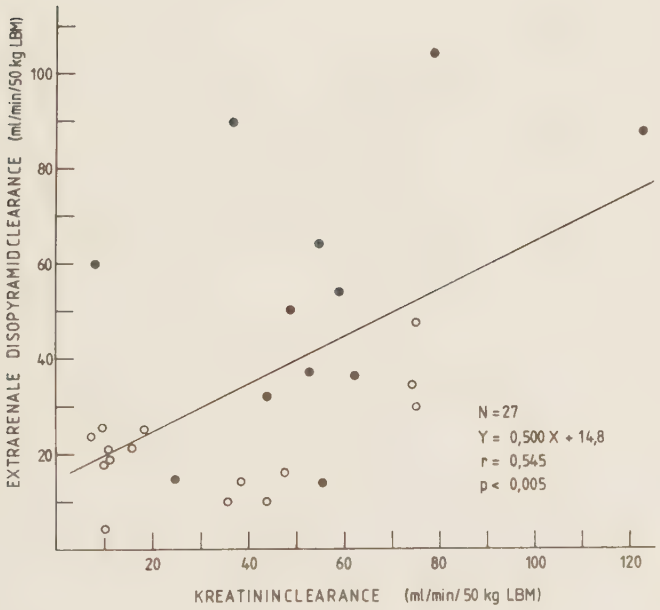
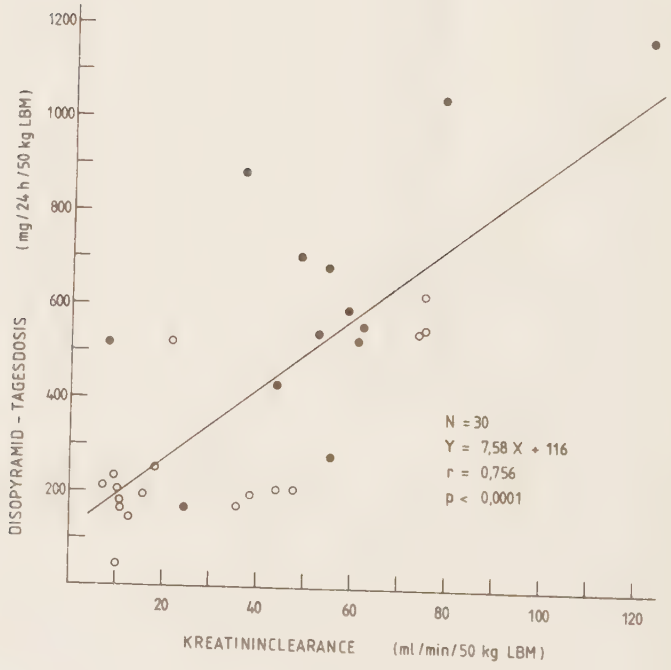


Abb.17: Beziehung zwischen endogener Kreatininclearance (nach Hallynck et al. 1981a) und der fiktiven peroralen Disopyramid-Tagesdosis zur Erhaltung eines therapeutischen Disopyramid-Serumspiegels im steady state (s. Text).
Offene o Kreise: Disopyramid-Bolusdosis ≤ 1,34 mg/ Körpergewicht, geschlossene ● Kreise: Bolusdosis > 1,34 mg/kg



Variablen zusammengefaßt und die zwischen ihnen und den kinetischen Größen bestehenden statistischen Zusammenhänge mit multipler linearer Regression ermittelt. Der aus den Berechnungen als Zusammenhangsmaß gewonnene Korrelationskoeffizient r ist für die verschiedenen geprüften Beziehungen ebenfalls der Tabelle 8 zu entnehmen.
Die benutzte Kombination der Größen Alter, Geschlecht, Gewicht und Reziprokes des Serumkreatinins ist auch in der Formel nach Cockcroft und Gault (1976) enthalten. Multiple lineare Regression ließ mit ihnen eine der Schätzung durch das Nomogramm vergleichbar gute Vorhersagbarkeit der kinetischen Parameter erreichen. Zum Verteilungsvolumen Vd_{ss} konnte allerdings ein deutlich besserer Korrelationskoeffizient beobachtet werden.
Mit den zusätzlichen Einflußfaktoren Körpergröße und applizierte Bolusdosis D_o (vgl. Tabelle 7) wurde die Schätzung insbesondere bei dem Verteilungsvolumen Vd_{ss} und der extrarenalen Disopyramid-Clearance $Cl_{DIS\ met}$ noch einmal deutlich verbessert. Es konnten durch die Regressionsgerade aus den sechs unabhängigen Variablen Geschlecht, Alter, Körpergewicht und -größe, Reziprokes des Serumkreatinins und Bolusdosis 58,4 % der Gesamtvarianz von $Cl_{DIS\ tot}$, 46,0 % der von Vd_{ss}, 87,0 % der von $Cl_{DIS\ ren}$, 41,2 % der von $Cl_{DIS\ met}$, 36,7 % der der Distributionskonstanten α und 44,8 % der Gesamtvarianz von β erklärt werden. Ersetzung der Variablen Körpergröße und -gewicht durch die Körperoberfläche oder der Variablen Körpergröße, -gewicht und Geschlecht durch die Körpermagermasse erbrachte ähnlich gute Korrelationskoeffizienten. Trotz der durchweg hohen Korrelationskoeffizienten sind aufgrund der Vielzahl der unabhängigen Variablen einige Zusammenhangsmaße auf einem

Niveau von $p < 0,05$ nicht signifikant.
Die auf Körperoberfläche bzw. Körpermagermasse standardisierten, die endogene Kreatininclearance beschreibenden Größen $Cl_{Cr\ C}$ und $Cl_{Cr\ H}$ stellen eine Kombination der Einflußfaktoren Alter, Gewicht, $1/Cr_s$, Geschlecht und Körpergröße bzw. von Alter, Geschlecht, $1/Cr_s$ und Körpermagermasse dar. Es bot sich an, diese beiden Parameter $Cl_{Cr\ C}$ und $Cl_{Cr\ H}$ mit der applizierten Dosis als weiterer unabhängigen Variablen zu verknüpfen, um den eventuellen Einfluß der Dosis auf die Kinetik herausstellen zu können. Die Korrelationskoeffizienten auch dieser Regressionsgleichungen sind in Tabelle 8 enthalten.
Während sich die Schätzung von $Cl_{DIS\ tot}$ und ß nur wenig verbesserte, nahm der Zusammenhang mit Vd_{ss} und mit $Cl_{DIS\ met}$ noch deutlich zu.
Zusammenfassend kann den Ergebnissen der Tabellen 7 und 8 entnommen werden, daß in unserer Untersuchung die aus den genannten Nomogrammen ermittelten Werte der endogenen Kreatininclearance, insbesondere nach Standardisierung, ebenso gut mit den kinetischen Größen korreliert sind wie eine lineare Kombination einfacher klinischer Größen wie Alter, Gewicht, Geschlecht und Reziprokes des Serumkreatinins. Die applizierte Bolusdosis besitzt einen zusätzlichen, teilweise aber aus der Zusammensetzung der Patientenstichprobe erklärbaren Einfluß auf die Kinetik. Die Methode nach Hallynck et al. (1981a) zur Bestimmung der Kreatininclearance erwies sich als einfachste und zugleich zuverlässige Methode zur Vorhersage der in der vorliegenden Studie ermittelten pharmakokinetischen Parameter.

3.4.2. Einbeziehung weiterer klinischer Daten

Bezüglich "hoher" oder "niedriger", auf das Körpergewicht bezogener Bolusdosis, bezüglich des Geschlechts, des Vorhandenseins oder Fehlens einer Herzmuskelschwäche, oder bezüglich der erfolgten oder nicht erfolgten Applikation des Saluretikums Furosemid wurden die untersuchten Patienten in jeweils zwei Untergruppen eingeteilt. Es wurde dann geprüft, ob die Regressionsgeraden der Schätzung der kinetischen Parameter aus der auf die Körpermagermasse bezogenen endogenen Kreatininclearance nach Hallynck und Mitarbeitern in den beiden jeweiligen Untergruppen gleich waren. Aus der durch die Gruppierung resultierenden Verringerung der Abweichungen von der Regressionsgeraden wurde ein F-Verhältnis ermittelt und ein Signifikanzniveau zugeordnet (Dixon et al. 1981). Diese Ergebnisse sind in Tab. 9 zusammengefaßt. Zwischen Patienten mit "niedriger" und solchen mit "hoher", auf das Körpergewicht bezogener Dosis bestand hinsichtlich der Regressionsfunktion für $Cl_{DIS\ tot}$ ($p < 0,02$), Vd_{ss} ($p < 0,05$), $Cl_{DIS\ met}$ ($p < 0,02$) und D_{ss} ($p < 0,02$) ein signifikanter Unterschied, der für $Cl_{DIS\ ren}$ ($p > 0,50$), für α ($p > 0,50$) und für β ($p > 0,50$) jedoch nicht zu erheben war.
Die Männer unterschieden sich von den Frauen hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Verteilungsvolumen Vd_{ss} und Kreatininclearance signifikant ($p < 0,02$). Auch die Regressionsgeraden von α gegen die Kreatininclearance unterschieden sich deutlich zwischen den beiden Geschlechtern ($p < 0,05$). Kein Unterschied fand sich bezüglich $Cl_{DIS\ tot}$ ($p > 0,10$), $Cl_{DIS\ ren}$ ($p > 0,50$), $Cl_{DIS\ met}$ ($p > 0,10$), β ($p > 0,50$)

Tab. 7: Einfluß der Patientengruppierung auf die Schätzung verschiedener kinetischer Parameter aus der unabhängigen Variablen Cl_{cr} (standardisiert auf Körpermagermasse), ausgedrückt als F-Verhältnis.

	Abhängige Variable						
Gruppierung in:	$Cl_{DIS\ tot}$ (ml/min/50kg LBM)	Vd_{ss} (l/kg LBM)	$Cl_{DIS\ ren}$ (ml/min/50kg LBM)	$Cl_{DIS\ met}$ (ml/min/50kg LBM)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	I_{ss} (mg/50kg LBM)
Bolusdosis hoch oder niedrig	4,72 p=0,018	4,47 p=0,022	0,59 p=0,563	5,96 p=0,015	0,53 p=0,593	0,62 p=0,548	4,72 p=0,018
Geschlecht männlich oder weiblich	2,21 p=0,130	4,71 p=0,018	0,11 p=0,900	2,24 p=0,129	4,13 p=0,028	0,55 p=0,586	2,21 p=0,130
Herzmuskelinsuffizienz ja oder nein	0,93 p=0,408	0,69 p=0,509	0,56 p=0,579	0,99 p=0,388	0,79 p=0,464	7,36 p=0,003	0,93 p=0,408
Furosemid-Applikation ja oder nein	0,73 p=0,494	0,85 p=0,438	0,69 p=0,514	0,77 p=0,475	0,43 p=0,658	0,66 p=0,528	0,72 p=0,495

oder D_{ss} ($p > 0,10$).
Weder für $Cl_{DIS\ tot}$ ($p > 0,40$) noch für Vd_{ss} ($p > 0,50$), $Cl_{DIS\ ren}$ ($p > 0,50$), $Cl_{DIS\ met}$ ($p > 0,30$), α ($p > 0,45$) oder D_{ss} ($p > 0,40$) konnte zwischen Patienten mit bzw. ohne klinische Zeichen einer Herzmuskelschwäche ein Unterschied im Zusammenhang mit der endogenen Kreatininclearance aufgedeckt werden. Ein solcher Unterschied fand sich allerdings überraschend bei der Eliminationskonstanten β ($p < 0,005$).
Die Furosemid-Applikation hatte keinen Einfluß auf $Cl_{DIS\ tot}$ ($p > 0,45$), Vd_{ss} ($p > 0,40$), $Cl_{DIS\ ren}$ ($p > 0,50$), $Cl_{DIS\ met}$ ($p > 0,40$), α ($p > 0,50$), β ($p > 0,50$) oder D_{ss} ($p > 0,45$).

4. Diskussion

Das Antiarrhythmikum Disopyramid findet aufgrund verschiedener günstig erscheinender Eigenschaften zunehmende Verwendung in der Klinik. Seine Effektivität bei ventrikulären, aber auch supraventrikulären Tachyarrhythmien wird begleitet von einer z.B. im Vergleich mit Procainamid längeren Wirkungsdauer (aufgrund langsamerer Elimination) oder von einer gegenüber Chinidin deutlich geringeren Rate an unerwünschten Nebenwirkungen (vgl. Heel et al. 1978, Singh et al. 1981). Während bei Chinidin eine klinisch relevante Wechselwirkung mit den Digitalisglykosiden beschrieben wurde (Doering 1979, Ejvinsson 1978, Hager et al. 1979, Hooymans und Merkus 1978, Leahey et al. 1978, Ochs et al. 1981, Peters et al. 1980, Risler et al. 1979, Schenck-Gustafsson und Dahlqvist 1981), ließ sich eine deutliche Beeinflussung der Digitalis-Serumspiegel unter gleichzeitiger Disopyramid-Applikation bisher nicht nachweisen (DiGregorio et al. 1982, Doering 1979, Leahey et al. 1980, Risler et al. 1982). Kürzlich wurde über eine kinetische Interaktion von Digoxin und Disopyramid berichtet (Risler et al. 1982), deren klinischer Stellenwert jedoch noch nicht geklärt ist. Bei einer Kombinationstherapie von Digitalisglykosid und Antiarrhythmikum der Klasse I (Vaughan Williams 1970) scheint zur Zeit die Anwendung von Disopyramid als Alternative von Vorteil zu sein.

Aus der Sicht der Pharmakokinetik ist die klinische Anwendung von Disopyramid durch eine wichtige Eigenschaft gekennzeichnet: die zwischen dem Disopyramid-Serum- oder -Plasmaspiegel und dem antiarrhythmischen Effekt bestehende direkt proportionale Beziehung. In

mehreren Untersuchungen konnte z.B. gezeigt werden, daß Änderungen der pharmakodynamischen Wirkung (insbesondere auf die frequenzkorrigierte QT-Zeit) besser mit dem Verlauf der Konzentrationen im zentralen als im peripheren kinetischen Kompartiment korrelierten (Bryson et al. 1978, Hinderling und Garrett 1976b, Whiting et al. 1980). Ein solcher Zusammenhang konnte auch zwischen der Verminderung der Auslösbarkeit ventrikulärer Tachykardien und den entsprechenden Serumkonzentrationen von Disopyramid im Tierversuch erhoben werden (Patterson et al. 1980). Beim Menschen konnte eine gute Beziehung zwischen antiarrhythmischer Wirkung und Serumkonzentration gezeigt werden (Miarchos 1976). Der Bericht über einen, möglicherweise dosisbezogenen, negativ inotropen Effekt von Disopyramid beim Menschen (Vismara et al. 1977) weist darauf hin, daß auch einige unerwünschte Wirkungen einen Bezug zur Dosis oder zu den Serumkonzentrationen besitzen.

Der Sinn pharmakokinetischer Untersuchungen über Disopyramid ist folglich in der Möglichkeit zu sehen, eine, von der antiarrhythmischen Wirkung betrachtet, optimale Therapie unter Angabe der individuell richtigen Dosis vorhersagbar zu machen.

Auch wenn, vereinfachend, von einer für gesunde Probanden und Patienten mit Rhythmusstörungen gleichen Empfindlichkeit für die Wirkung von Disopyramid ausgegangen wird, kann trotzdem aus pharmakokinetischen Untersuchungen an gesunden Freiwilligen nicht auf die Verteilungs- und Eliminationsvorgänge bei Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen geschlossen werden (vgl. Gibaldi und Perrier 1975, Wagner 1975).

Klinische Bedeutung erlangt die natürliche Altersinvolution der Niere, die mit einer mit dem Alter zunehmenden Einschränkung der endogenen Kreatininclearance einhergeht (vgl. Cockcroft und Gault 1976, Jelliffe 1973, Hallynck et al. 1981a). Die gleichzeitige Reduktion der Muskelmasse des Körpers hat zum Ergebnis, daß die Serumkreatininkonzentration jedoch über alle Altersstufen hinweg bemerkenswert konstant bleibt (vgl. Kampmann et al. 1974). Untersuchungen über den Einfluß der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik eines Pharmakons besitzen also eine Aussagekraft, die über den relativ kleinen Patientenkreis mit erhöhten Serumkreatininwerten, also pathologisch eingeschränkter Nierenfunktion, hinausreicht und alle die älteren Patienten umfaßt, deren Nierenleistung im Vergleich zu jungen gesunden Probanden reduziert ist. Andererseits rekrutieren sich gerade aus den höheren Altersgruppen jene Patienten, die aufgrund kardialer Erkrankungen mit Rhythmusstörungen einer antiarrhythmischen Therapie bedürfen.
So sind auch die Veränderungen der Pharmakokinetik des Antiarrhythmikums Disopyramid bei Einschränkung der Nierenfunktion von erheblicher Bedeutung. Dies gilt insbesondere, da aus der unveränderten renalen Ausscheidung von etwa 50 % einer peroralen Einzeldosis (Aitio et al. 1982, Bryson et al. 1978, Cunningham et al. 1977, Cunningham et al. 1978, Hinderling und Garrett 1976a, Karim 1975) erwartet werden kann, daß eine verminderte Nierenleistung eine therapeutische bedeutsame Reduktion der renalen Disopyramid-Elimination zur Folge hat.

Bisher wurden jedoch nur wenige Berichte über den Zusammenhang zwischen der Kinetik von Disopyramid

und der Nierenfunktion veröffentlicht. Rangno et al. (1976) berichteten von 24 Patienten, allerdings ohne quantitative Angaben, bei denen die Eliminationshalbwertzeit bis zu einer unteren Grenze der Kreatininclearance von 60 ml/min nicht beeinflußt wurde, unterhalb dieses Wertes jedoch invers proportional zur Kreatininclearance bis zu einem Wert von 25 Stunden zunahm. Korrelationskoeffizienten wurden aber nicht mitgeteilt. Bei 13 dieser 24 Patienten wurde außerdem die Verteilungshalbwertzeit und das Verteilungsvolumen bestimmt. Die Verteilungshalbwertzeit wurde mit etwa 15 Minuten im Vergleich zu Gesunden verlängert und ein nicht näher definiertes Verteilungsvolumen mit 30 l reduziert gefunden. Diese kinetischen Veränderungen wurden von den Autoren durch die bei ihren Patienten beobachtbare verminderte kardiale Leistung und den resultierenden eingeschränkten Blutfluß erklärt. Die Beziehung dieser Parameter zur Nierenfunktion wurde nicht untersucht. Das ebenfalls ermittelte Verteilungsvolumen im steady state betrug 60 l.

Eine andere Arbeit bei sechs niereninsuffizienten, teilweise dialysepflichtigen Patienten ergab eine Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit bis zu 43 Stunden und eine durch Verminderung der renalen Elimination deutlich reduzierte Disopyramid-Körperclearance, jedoch erst unterhalb einer Kreatininclearance von 30 ml/min. Das Verteilungsvolumen fand sich unverändert (Whiting und Elliott 1977).

Ähnlich wie Rangno und Mitarbeiter und Whiting und Elliott konnten Shen et al. (1980) eine wesentliche Beeinflussung der Eliminationshalbwertzeit von

Disopyramid bei sechs niereninsuffizienten Patienten erst unterhalb einer Kreatininclearance von 30 ml/min feststellen. Unterhalb dieser Grenze war die Eliminationskonstante sehr eng mit der Kreatininclearance korreliert, die Eliminationshalbwertzeit erreichte bis zu 15 Stunden. Eine ebenfalls enge Korrelation wurde zwischen der Disopyramid-Körperclearance und der Kreatininclearance gefunden, allerdings hier unter Einbeziehung der gesamten Bandbreite der Nierenfunktion einschließlich der Werte von fünf gesunden Probanden. Auch die Abhängigkeit des bei eingeschränkter Nierenfunktion mit 37 l reduzierten Verteilungsvolumens zur Kreatininclearance wurde als zwar schwach, aber statistisch signifikant angegeben.

Eine Studie an elf Patienten mit stabiler, chronisch eingeschränkter Nierenfunktion unterscheidet sich von den vorgenannten Untersuchungen durch die perorale Disopyramid-Applikation (Johnston et al. 1980). Die Autoren fanden eine im Vergleich zu Gesunden unveränderte Absorptionsphase und ein nicht reduziertes Verteilungsvolumen. Die Eliminationshalbwertzeit war mit im Mittel knapp 13 Stunden gegenüber gesunden Probanden verlängert, wies aber keine signifikante Beziehung zur Nierenfunktion auf. Es konnte jedoch eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der renalen Disopyramid-Clearance und der Kreatininclearance der untersuchten Patienten gefunden werden.

Eine erst kürzlich erschienene Veröffentlichung gab für zwei Patienten mit Niereninsuffizienz eine nur unwesentliche Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit auf etwa 9 und 11 Stunden an (Aitio et al. 1982).

Die genannten Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen der Pharmakokinetik von Disopyramid und der Nierenfunktion bieten einen vor allem im Hinblick auf

die zugrundegelegten Patientenzahlen unvollständigen, teilweise auch widersprüchlichen Überblick.
Die vorliegende Untersuchung wurde in dieser Situation konzipiert, um an einer größeren Patientenzahl einheitlich mehrere wichtige kinetische Parameter zu erheben und die Patienten so untereinander vergleichbar zu machen. Es war deshalb zu hoffen, eine bessere Einsicht in den Zusammenhang zwischen der Kinetik von Disopyramid und verschiedenen klinischen Parametern, aber auch in die Variabilität der kinetischen Größen zu gewinnen.
Die untersuchten Patienten stellen ein heterogenes Krankengut dar. Um möglichst praktisch relevante Ergebnisse zu erzielen, wurde die normale Krankenhausroutine so weit wie möglich beibehalten. Andererseits wurde die intravenöse Bolusapplikation deshalb gewählt, um den zusätzlichen Einfluß einer möglicherweise unterschiedlichen Absorption auszuschließen.

Alle Patienten dieser Studie zeigten nach intravenösem Disopyramid-Bolus einen biexponentiellen Abfall der Serumkonzentration-Zeit-Kurve. Im Unterschied zu den Untersuchungen von Bryson et al. (1978) und Dubetz et al. (1978) wurden deshalb alle kinetischen Berechnungen auf der Grundlage des offenen 2-Kompartiment-Modells durchgeführt, da die Vernachlässigung der Distributionsphase zu schweren Fehlern bei der Ermittlung verschiedener kinetischer Parametern führen kann (Riegelman et al. 1968a). Insbesondere ist das Verteilungsvolumen betroffen, das regelmäßig bei einer auf die Eliminationskonstante ß statt auf k_{el} gestützten Ermittlung fälschlich zu groß berechnet wird (Riegelman et al. 1968b). Da eine mathematische Abhängigkeit zwischen der Elimination einer Substanz

und eines auf ß basierenden Verteilungsvolumens (wie z.B. Vd_{β}, s. Abschn. 2.4.1.2.) besteht, kann eine Reduktion des Verteilungsvolumens bei Einschränkung der Elimination vorgetäuscht werden, auch wenn eigentlich das Verteilungsvolumen (ausgedrückt z.B. als Vd_{ss}) von der Elimination unbeeinflußt ist (Gibaldi und Perrier 1975). Die Verwendung des Verteilungsvolumens im steady state Vd_{ss} vermeidet solche Fehler, setzt aber voraus, daß die Elimination ausschließlich aus dem zentralen Kompartiment erfolgt (Benet und Galeazzi 1979). Da Disopyramid durch Nieren und Leber eliminiert wird, diese aber zum kinetisch zentralen Kompartiment gerechnet werden können (Riegelman et al. 1968a, Wagner 1975), ist anzunehmen, daß die genannten Bedingungen für Disopyramid erfüllt sind. Bisher ist auch in sehr aufwendigen und exakten Studien nicht daran gezweifelt worden, daß die Elimination von Disopyramid als aus dem zentralen Kompartiment erfolgend angenommen werden kann (Hinderling und Garrett 1976a).
Die an den Patienten der vorliegenden Untersuchung ermittelten Werte der Distributionshalbwertzeit $t_{1/2\ \alpha}$ sind im Mittel deutlich gegenüber gesunden Probanden (Bryson et al. 1978, Cunningham et al. 1977, Karim et al. 1975) verlängert. Ein großer Teil der Werte liegt jedoch in dem Bereich, den Landmark et al. (1981) bei Patienten mit Herzinsuffizienz fanden oder der bei anderen kardialen Patienten ermittelt wurde (Rangno et al. 1976, Ward und Kinghorn 1976). Jedoch sind die von Ilett et al. (1979) aus einer Vielfachdosis-Studie berichteten Halbwertzeiten mit umgerechnet im Mittel 24 - 41 min noch länger als in unserer Untersuchung. Für niereninsuffiziente Patienten wurden bisher keine Daten für die Distributionshalb-

wertzeit angegeben.
Die verlängerten Distributionshalbwertzeiten bei herzinsuffizienten Patienten wurden mit einer verringerten kardialen Leistung und einer damit verbundenen Verringerung der Durchblutung peripherer Gewebe erklärt (Rangno et al. 1976, Landmark et al. 1981). In unserer Untersuchung fand sich jedoch kein Unterschied in der Verteilungsphase zwischen Patienten mit bzw. ohne klinische Zeichen der Herzinsuffizienz. Da bei unseren Untersuchungen Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA °IV) ausgeschlossen wurden, bei ihnen jedoch am ehesten eine Verlängerung der Distributionsphase zu erwarten wäre, können diese unterschiedlichen Befunde durch die Patientenauswahl erklärt werden. Die Konstante α zeigte auch keine Korrelation mit dem Alter, es war aber eine statistisch signifikante Zunahme der Verteilungshalbwertzeit mit erhöhtem Serumkreatinin bzw. mit verringerter Kreatininclearance nachweisbar. Dies läßt den Schluß zu, daß spezifische, mit der Niereninsuffizienz verbundene Faktoren (Brater 1980) in unserer Studie eine Verlängerung der Verteilungsphase bedingten.

Die Befunde zum ebenfalls von Verteilungsvorgängen beeinflußten Verteilungsvolumen im steady state können diese Hypothese stützen.

Das fiktive Verteilungsvolumen im steady state Vd_{ss} war mit im Mittel etwa 36 l bzw. 0,61 l/kg Körpergewicht gegenüber dem aus der Eliminationsphase berechneten Vd_{β} etwas kleiner. Deutliche Unterschiede fanden sich bei drei Patienten. Im Durchschnitt ergeben sich bei unserer Studie im Vergleich mit gesunden Probanden etwas geringere (Bryson et al. 1978, Karim 1975), in etwa gleiche (Ranney et al. 1971) oder

sogar höhere Werte (Dubetz et al. 1978). Die einzige Studie an Gesunden, bei der aus den Gesamtplasmakonzentrationen von Disopyramid das Verteilungsvolumen im steady state berechnet wurde, gibt mit 0,59 l/kg einen mit unseren Ergebnissen praktisch identischen Mittelwert an (Giacomini et al. 1982). Der Einfluß der Wahl eines zusätzlichen peripheren kinetischen Kompartiments auf die Ermittlung des Verteilungsvolumens (s.o.) wird für Disopyramid im allgemeinen gering bleiben (vgl. auch Hinderling und Garrett 1976a), kann jedoch im Einzelfall, vor allem bei verzögerter Verteilung, nicht abgeschätzt werden. Da nur in einzelnen kinetischen Studien über Disopyramid das Verteilungsvolumen als Vd_{ss} ermittelt wurde (Giacomini et al. 1982, Hinderling und Garrett 1976a, Ilett et al. 1979, Meffin et al. 1979), im übrigen jedoch Vd_{β} angegeben wurde, soll im folgenden aus Gründen der Vergleichbarkeit Vd_{ss} und Vd_{β} unter oben genanntem Vorbehalt gleichgesetzt werden.

Für niereninsuffiziente Patienten wurden im Vergleich mit Gesunden verringerte Verteilungsvolumina angegeben, die mit im Mittel 0,62 l/kg Körpergewicht (Johnston et al. 1980) oder 0,52 l/kg (Shen et al. 1980) unseren Befunden entsprechen. Andererseits weist eine Untersuchung von Whiting und Elliott (1977) für niereninsuffiziente Patienten mit durchschnittlich 0,90 l/kg ein sicherlich gesunden Probanden entsprechendes, eher sogar erhöhtes Verteilungsvolumen aus. Auch die Ergebnisse an Patienten mit Rhythmusstörungen, teilweise mit zusätzlicher Herzinsuffizienz sind bezüglich des Verteilungsvolumens widersprüchlich. Die Resultate reichen von erniedrigten Werten, die sich durchaus ebenfalls im Rahmen der Befunde unserer Studie bewegen (Bryson et al. 1982, Landmark et al. 1982, Rangno et al. 1976, Ward und Kinghorn 1976), bis zu

deutlich erhöhten Daten (Hulting und Rosenhamer 1976, Ilett et al. 1979).

Für diese sehr unterschiedlichen Befunde müssen zumindest teilweise methodische Differenzen und Unterschiede in den Patientenstichproben verantwortlich gemacht werden, da diese große Variabilität auch bei Arbeiten über die Pharmakokinetik an Gesunden (s.o.) zutage tritt.

Die Mehrzahl der Arbeiten weist jedoch eine bemerkenswerte und mit unseren Befunden übereinstimmende Konstanz des durchschnittlichen Verteilungsvolumens auf.

Shen et al. (1980) konnten auf eine leichte Abhängigkeit des Verteilungsvolumens von der Nierenfunktion hinweisen, die wir in ähnlicher Größenordnung, bei Bezug auf die Körpermagermasse sogar mit deutlicher Signifikanz, nachweisen konnten. Unsere Ergebnisse weisen zum einen darauf hin, daß das Körperfett bei der Verteilung von Disopyramid benachteiligt wird, denn die Voraussagbarkeit des Verteilungsvolumens durch multiple lineare Regression wurde nicht geändert, wenn die unabhängigen Variablen Körpergröße und -gewicht durch die Variable Körpermagermasse ersetzt wurden (s. Tabelle 8).
Zum anderen sind auch bei dem Zusammenhang zwischen Verteilungsvolumen und Nierenfunktion weitere Faktoren wirksam, die nur aus der Nierenfunktionsstörung erklärt werden können. Der für die Reduktion des Verteilungsvolumens bei herzinsuffizienten Patienten verantwortlich gemachte verminderte Blutfluß (Bryson et al. 1982, Landmark et al. 1981, Rangno et al. 1976) hätte wiederum einen Unterschied zwischen herzinsuffizienten und nicht herzinsuffizienten Patienten in unserer Studie hervorrufen müssen. Eine solche Beeinflussung der Daten war jedoch nicht nachweisbar. Der errechnete Einfluß des

Geschlechts auf das Verteilunsvolumen ist allerdings durch die in unserer Patientenstichprobe offensichtliche Inhomogenität der Verteilung des Geschlechts bezüglich der Nierenfunktion bedingt.

Möglicherweise ist die Verteilungskinetik von Disopyramid bei niereninsuffizienten Patienten durch einen oder mehrere, durch die Reduktion der Nierenfunktion bedingte, pathophysiologische Mechanismen beeinflußt. So sind Änderungen des systemischen pH-Wertes oder krankheitsbedingte Änderungen im Grad der Proteinbindung denkbar. Hierauf hätte eine verminderte Plasmaeiweißkonzentration oder Interaktionen zwischen bei Niereninsuffizienz akkumulierenden organischen Säuren und eiweißgebundenem Pharmakon Einfluß. Auch Konfigurationsänderungen von Proteinen, die in einer reduzierten Bindungskapazität für das Pharmakon resultieren, wären möglich (Brater 1980). Darüberhinaus müssen weitere, bisher nicht identifizierte Mechanismen als Erklärung der bei Niereninsuffizienz beeinträchtigten kinetischen Verteilung postuliert werden (Belpaire et al. 1977, Boobis 1977, Gugler et al. 1975, Levy et al. 1976, zit. n. Brater 1980).

Die vorliegenden Untersuchungen waren nicht auf die Ermittlung eines oder mehrerer dieser pathophysiologischen Geschehnisse abgestellt. Es muß berücksichtigt werden, daß trotz der guten, statistisch signifikanten Beziehung zwischen Verteilungsvolumen Vd_{ss} und endogener Kreatininclearance nach Hallynck nur etwa 30 % der totalen Varianz von Vd_{ss} durch diese Regressionsgleichung erklärt werden konnte. Andere klinische Faktoren konnten zu einer Reduktion des Anteils der nicht erklärten Varianz nur wenig beitragen. Bemerkenswert war jedoch der Einfluß der applizierten

Bolusdosis. Nach Eliminierung des Einflusses klinischer Größen einschließlich Serumkreatininkonzentration erklärte die Bolusdosis immerhin 21 % der totalen Varianz von Vd_{ss}. Auf die Ursache dieses Zusammenhanges soll später eingegangen werden.

Neben dem Verteilungsvolumen ist die Körperclearance die zweite, die Pharmakokinetik einer Substanz bestimmende Größe (Gibaldi und Koup 1981). Da sie im 2-Kompartiment-Modell der Eliminationskonstanten aus dem zentralen Kompartiment k_{el} proportional ist, sind Fehler bei der Ermittlung der Körperclearance möglich, wenn fälschlicherweise ein 1-Kompartiment-Modell der Berechnung zugrundegelegt wird. Auch hier hängt das Ausmaß des Irrtums ab vom Verhältnis der Konstanten der Verteilungs- zu der der Eliminationsphase. Wegen der schon oben genannten Gründe soll jedoch auf eine weitergehende Unterscheidung der publizierten Ergebnisse verzichtet werden.

Die von uns errechnete mittlere Disopyramid-Körperclearance war mit 46,5 ml/min im Vergleich zu Gesunden (Bryson et al. 1978, Dubetz et al. 1978, Giacomini et al. 1982, Ranney et al. 1971, Shen et al. 1980) auf die Hälfte reduziert. Eine ähnliche Beobachtung konnten Whiting und Elliott (1977) von niereninsuffizienten Patienten berichten. Auch bei herzinsuffizienten Patienten konnte eine reduzierte Disopyramid-Körperclearance beobachtet werden (Bryson et al. 1982, Landmark et al. 1982, Rangno et al. 1976). Bryson und Mitarbeiter konnten in ihrer Studie zusätzlich eine, wegen der geringen Patientenzahl allerdings nicht signifikante, Abhängigkeit zwischen Disopyramid-Körperclearance und Kreatininclearance feststellen.

In unseren Untersuchungen wurde durch die Beziehung zwischen Disopyramid-Körperclearance und Nierenfunktion (Hallynck'sche Kreatininclearance) etwa 57 % der totalen Varianz der Körperclearance erklärt. Die lineare Beziehung zwischen den beiden genannten Größen war für die gesamte untersuchte Bandbreite der Nierenfunktion nachweisbar. Eine bestehende Herzmuskelinsuffizienz hatte keinen Einfluß auf die Disopyramid-Körperclearance. Dies erlaubt den Schluß, daß die oben genannten Beobachtungen über eine reduzierte Körperclearance bei kardialen Patienten auf das höhere Alter dieser Personen oder deren verminderte Nierendurchblutung aufgrund von Herzmuskelschwäche zurückgeführt werden können.

Zusätzlich war bei der Disopyramid-Körperclearance ebenfalls ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter Einfluß der applizierten Bolusdosis zu verzeichnen. Die Dosisabhängigkeit soll weiter unten diskutiert werden.

Im Schrifttum über Disopyramid wird häufig zur Charakterisierung der Elimination allein die Eliminationskonstante β bzw. die Eliminationshalbwertzeit $t_{1/2\ \beta}$ herangezogen. Nach Ausführungen von Gibaldi und Koup (1981) muß die Eliminationskonstante β allerdings als durch kinetischen Verteilungsraum und Körperclearance beeinflußter Parameter gelten. Insofern ist die Eliminationskonstante β bzw. die Eliminationshalbwertzeit $t_{1/2\ \beta}$ als "Summe" der pharmakokinetischen Eigenschaften eines Organismus anzusehen. Die klinische Brauchbarkeit von β für Dosierungsrichtlinien konnte deshalb gezeigt werden (vgl. Dettli 1973).

Man kann diesen Zusammenhang in unseren Ergebnissen bestätigt finden, denn die Güte der Korrelation zwischen β und der Kreatininclearance liegt etwa mitten zwischen der der Beziehung von Verteilungsvolumen und Kreatininclearance bzw. Disopyramid-Körperclearance.

Berichte über eine erst unterhalb einer Kreatininclearance von etwa 30 ml/min einsetzenden Beeinflussung der Disopyramid-Körperelimination können auf zu kleine Patientenzahlen (Whiting und Elliott 1977), vor allem aber auf die Verwendung von β als den die Elimination beschreibenden Parameter zurückgeführt werden (Rangno et al. 1976, Shen et al. 1980). Vermutlich verdeckte eine große Variabilität des Verteilungsraumes im oberen Teil der Bandbreite der Nierenfunktion eine sonst zutage getretene Abhängigkeit zwischen Disopyramid-Körperclearance und Nierenfunktion. So ist auch die Beobachtung einer gänzlich fehlenden Korrelation zwischen Nierenfunktion und Disopyramid-Elimination (Johnston et al. 1980) zu erklären.

Da in unserer Studie weder der Verteilungsraum noch die Körperclearance von Disopyramid durch eine zusätzliche Herzmuskelinsuffizienz beeinflußt wurde - wenn man vom Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Kinetik absieht - , scheint der überzufällige Unterschied zwischen Herzinsuffizienten und Herzgesunden hinsichtlich Eliminationskonstanten β am ehesten auf der Inhomogenität unserer Patientenstichprobe zu beruhen. Insbesondere scheint die kleine Anzahl der Herzgesunden (acht Patienten) die Verläßlichkeit der Lage der Regressionsgeraden (s. Tab. 9) zu beeinträchtigen.

Aus unseren Untersuchungen kann über den Hinweis auf den auch bei herzinsuffizienten Patienten zu berück-

sichtigenden Zusammenhang zwischen Kinetik und Nierenfunktion hinaus keine weitergehende Information gewonnen werden, die zur Aufklärung der Ursachen von widersprüchlichen Berichten über die Disopyramid-Kinetik bei kardialen Patienten (Bryson et al. 1982, Hulting und Rosenhamer 1976, Ilett et al. 1979, Jounela et al. 1982, Landmark et al. 1979, Landmark et al. 1981, Rangno et al. 1976, Ward und Kinghorn 1976) beitragen könnte.

Der Einfluß einer Furosemid-Applikation, der zu einer Verkürzung der Halbwertzeit von Disopyramid führen soll*, war bei unseren Patienten nicht nachweisbar.

Offensichtlich sind nur wenige Stunden nach einem akuten Myokardinfarkt eine verminderte Bioverfügbarkeit, aber eine unveränderte Eliminationshalbwertzeit von Disopyramid nachweisbar (Jounela et al. 1982, Ward und Kinghorn 1976). Die gleichzeitige Reduktion des Verteilungsvolumens (Ward und Kinghorn 1976) zeigt, unter Berücksichtigung der Beziehung zwischen Eliminationskonstanten (k), Verteilungsvolumen (Vd) und Körperclearance (Cl):

$$k = \frac{Cl}{Vd} \qquad (28),$$

daß die, allerdings von Ward und Kinghorn nicht ermittelte, Körperclearance im gleichen Ausmaß eingeschränkt war. Eine solche Konstellation konnte tatsächlich von Bryson et al.(1982) bei Patienten 2 - 14 Tage nach akutem Myokardinfarkt nachgewiesen werden. Sie fanden jedoch eine nicht reduzierte Bioverfügbarkeit.

---

* Wissenschaftliche Information, Albert-Roussel Pharma GmbH, Wiesbaden

Die in mehreren Untersuchungen an kardialen Patienten beobachtete Verlängerung der Disopyramid-Eliminationshalbwertzeit (Aitio et al. 1982, Hulting und Jansson 1977, Hulting und Rosenhamer 1976, Landmark et al. 1979, Landmark et al. 1981, Rangno et al. 1976) ist auf eine im Verhältnis zum Verteilungsvolumen weitere Reduktion der Disopyramid-Körperclearance (Landmark et al. 1981, Rangno et al. 1976) zurückzuführen. Der Unterschied zwischen den Studien bei Patienten kurz nach akutem Infarktereignis und bei anderen herzinsuffizienten Patienten ist somit eher quantitativer als qualitativer Art. Bei kardialen Patienten ist allgemein mit einer Verminderung der Disopyramid-Körperclearance und einer Reduktion des Verteilungsvolumens zu rechnen. Die nach akutem Myokardinfarkt reduzierte orale Bioverfügbarkeit kann am ehesten durch gleichzeitige Therapie mit Analgetika und Antiemetika, aber auch durch die auf das akute Infaktereignis zurückzuführende Kongestion im Verdauungstrakt erklärt werden (Bryson et al. 1982, Jounela et al. 1982). Die Beobachtungen von Ilett et al. (1979) über vergrößertes Verteilungsvolumen und gleichbleibende Körperclearance von Disopyramid bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt konnten bisher von keinem anderen Untersucher bestätigt werden. Möglicherweise sind die Ergebnisse bedingt durch das allerdings interessante Studienprotokoll, das während oraler Dauertherapie insgesamt 6 - 8 Blutproben innerhalb von 8 Tagen gewinnen und die Disopyramid-Serumspiegel durch ein Rechnerprogramm auswerten ließ. Insbesondere konnte von Ilett und Mitarbeitern kein direkter Meßwert für die Bioverfügbarkeit gewonnen werden, mit 81 % mag der angenommene Wert für die untersuchte Patientenwahl jedoch zu hoch angesetzt gewesen sein (vgl. Jounela et al. 1982, Ward

und Kinghorn 1976).

Die Körperclearance einer Substanz ist bedingt durch deren renale und extrarenale Clearance. Die extrarenale Clearance kann der metabolischen Clearance gleichgesetzt werden, wenn keine extrarenale Elimination der unveränderten Substanz vorhanden ist (Gibaldi und Perrier 1975, Wagner 1975). Beim Gesunden wird in den Faeces etwa 5 % einer peroralen Disopyramid-Dosis als unveränderte Substanz gefunden (Karim 1975). Auch wenn dieser Anteil mit der Galle ausgeschieden würde, wäre er vernachlässigbar. Zumindest beim gesunden Probanden entspricht also die extrarenale Disopyramid-Clearance der metabolischen Clearance von Disopyramid.

Die renale Disopyramid-Clearance betrug in unserer Studie mit ungefähr 15 ml/min etwa 31 % der Disopyramid-Körperclearance und 39 % der endogenen Kreatininclearance (nach Hallynck et al. 1981a). Der renale Anteil an der Gesamtelimination war bei unseren niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zu Gesunden, bei denen er etwa 50 % ausmacht (Giacomini et al. 1982), herabgesetzt.

Unter Annahme eines mittleren Anteils der eiweißgebundenen Disopyramid-Fraktion im Serum von 40 % (Aitio 1981, Bredesen et al. 1982, Cunningham et al. 1977, David et al. 1980, Giacomini et al. 1982, Hinderling et al. 1974, Johnston und Hamer 1981, Lima et al. 1981, Meffin et al. 1979) und der Voraussetzung, daß nur ungebundenes Disopyramid renal eliminiert wird, beträgt für ungebundenes Pharmakon die renale Disopyramid-Clearance nach unseren Daten etwa 36 ml/min. Mit ungefähr 96 % der durch die endogene Kreatininclearance gekennzeichneten glomerulären Filtrationsrate können unsere Ergebnisse unter den genannten Annahmen die Hypothese stützen, daß Disopyramid keiner wesentlichen tubulären

Reabsorption oder Sekretion unterliegt (Hinderling und Garrett 1976a). Demgegenüber fanden einige Autoren bei Probanden Anzeichen einer zusätzlichen tubulären Sekretion von Disopyramid (Aitio et al. 1982, Cunningham et al. 1977). Diese Diskrepanz ist auf unterschiedliche Schätzungen der Plasmaeiweißbindung von Disopyramid zurückzuführen, wie auch Aitio et al.(1982) betonten.

Der in mehreren Arbeiten geschilderte Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und renaler Disopyramid-Clearance (Aitio et al. 1982, Johnston et al. 1980, Jounela et al. 1982, Whiting und Elliott 1977) konnte bei unseren Untersuchungen bestätigt werden. Wir konnten ca. 85 % der totalen Varianz der renalen Disopyramid-Clearance aus der Regression gegen die nach Hallynck et al. (1981a) errechnete Kreatininclearance erklären. Dieser Wert liegt höher als der von Aitio et al. (1982) angegebene Wert, obwohl von ihnen die eiweißgebundenen Disopyramid-Serumkonzentrationen zugrunde gelegt wurden, während wir nur die Gesamtserumkonzentrationen messen konnten. Dies kann durch die unterschiedliche Ermittlung der Kreatininclearance bedingt sein und weist darauf hin, daß die Schätzung der endogenen Kreatininclearance aus Nomogrammen (Cockcroft und Gault 1976, Hallynck et al. 1981a) zuverlässiger ist. Trotzdem war bei unseren Patienten eine signifikante Dosisabhängigkeit der renalen Disopyramid-Clearance nachweisbar. Den Befunden einer zeitabhängigen renalen Clearance (Cunnigham et al. 1977, Cunningham et al. 1978, Giacomini et al. 1982, Lawrence et al. 1979) konnten wir nicht nachgehen, da die benötigten kurzen Sammelperioden aus organisatorischen Gründen nicht durchführbar waren.

Überraschenderweise wurde in unserer Studie auch ein

zwar mäßig enger, aber statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen extrarenaler (metabolischer) Disopyramid-Clearance und Nierenfunktion gefunden. In der Literatur über Disopyramid existieren keine vergleichbaren Angaben. Ein solcher Zusammenhang konnte jedoch auch für Procainamid (Giibson et al. 1977), D-Xylose (Craig et al. 1978) und Cefsulodin (Gibson et al. 1982) nachgewiesen werden. Eine Erklärung für dieses Phänomen fand sich bisher nicht (Gibson et al. 1982). Die in unserer Studie auch für die metabolische Disopyramid-Clearance beobachtete Dosisabhängigkeit scheint wegen des bei unseren Daten existierenden Zusammenhanges zwischen Nierenfunktion und Bolusdosis zu der Abhängigkeit der metabolischen Clearance von der Nierenfunktion beizutragen.

Disopyramid wird im Serum in der gleichen Größenordnung an Eiweiß gebunden wie im Plasma (Haughey und Lima 1981). Den größten Anteil des Pharmakons bindet das saure α_1 - Glycoprotein, ein unbedeutender Teil des eiweißgebundenen Disopyramids ist an Albumin assoziiert (Lima et al. 1981). Der Anteil des eiweißgebundenen Pharmakons an der Gesamtplasmakonzentration von Disopyramid sinkt mit steigender Disopyramid-Gesamtkonzentration und liegt in dem weiten Bereich von 30 bis über 90 %. Die Bindungskurven weisen eine Sättigungscharakteristik auf (David et al. 1980, Giacomini et al. 1982, Hinderling et al. 1974, Johnston und Hamer 1981, Lima et al. 1981, Meffin et al. 1981). Es kanneine große interindividuelle Variabilität im Ausmaß der Eiweißbindung beobachtet werden (David et al. 1980, Giacomini et al. 1982, Johnston und Hamer 1981, Lima 1981, Meffin et al. 1981).

Die konzentrationsabhängige Disopyramid-Plasmaeiweißbindung hat eine nichtlineare Kinetik zur Folge, wenn

Bezug auf die Gesamtplasmakonzentration genommen wird. Insbesondere werden Werte für die Körperclearance, die renale Clearance und das Verteilungsvolumen von Disopyramid dosis- bzw. plasmakonzentrationsabhängig ermittelt (Giacomini et al. 1982, Hinderling und Garrett 1976a, Lima et al. 1981, Meffin et al. 1979). Die Dosisabhängigkeit der Kinetik von Disopyramid kann vollständig aufgehoben werden, wenn nur die ungebundene Disopyramid-Fraktion des Plasmas berücksichtigt wird (Bryson et al. 1981, Giacomini et al. 1982, Hinderling und Garrett 1976a, Lima et al. 1981, Meffin et al. 1979). Einige Untersucher berichteten jedoch von einer auch unter Berücksichtigung der freien Disopyramid-Plasmafraktion zeitabhängigen renalen Disopyramid-Clearance (Aitio et al. 1982, Cunningham et al. 1977). Es wurde eine vom Urinfluß abhängige renale Disopyramid-Clearance für diese Beobachtung verantwortlich gemacht (Aitio et al. 1982).

Die Berechnungen zu unseren Untersuchungen basieren auf den Gesamtserumkonzentrationen, da die Eiweißbindung von Disopyramid nicht gemessen wurde. Indirekt konnten jedoch auch in unserer Studie Hinweise auf eine Dosisabhängigkeit fast aller ermittelten kinetischen Parameter gewonnen werden. Einzig die globale Eliminationskonstante β wies keine Abhängigkeit von der Bolusdosis auf.

Gibaldi et al. (1978) konnten nachweisen, daß die auf Gesamtplasmakonzentrationen beruhende Körperclearance einer Substanz eine Funktion der Plasmaeiweißbindung ist, während die Eliminationskonstante β bzw. die Eliminationshalbwertzeit $t_{1/2\,\beta}$ eine Funktion der Gewebebindung darstellt.
Auch aus unseren Untersuchungen kann deshalb gefolgert

werden, daß Disopyramid einer konzentrationsabhängigen Serumeiweißbindung unterliegt, daß die Gewebebindung jedoch mit den Änderungen der Serumeiweißbindung nicht verknüpft ist.
Bei unseren Untersuchungen wurde darauf verzichtet, die Serumproteinkonzentrationen als klinischen Faktor einzubeziehen. Dies ist gerechtfertigt durch die fast ausschließliche Bindung von Disopyramid an saures α_1 - Glycoprotein. Dieses Protein macht nur einen kleinen Anteil der α_1 - Globulinfraktion im Serum aus (Harper et al. 1975), so daß aus Serumelektrophoresemeßwerten kein zusätzlicher Aufschluß über das Ausmaß der Disopyramid-Eiweißbindung erwartet werden konnte. Immunologische Methoden, die eine Quantifizierung des sauren α_1 - Glycoproteins erlaubt hätten, standen nicht zur Verfügung.

Trotz der beobachteten Dosisabhängigkeit der Disopyramid-Kinetik wurden in unserer Studie die einzelnen Serumkonzentrations-Zeit-Kurven sehr gut an ein lineares offenes 2-Kompartiment-Modell angepaßt. Ähnliche Befunde konnten Bryson et al. (1978) und Dubetz et al. (1978) erheben. Auch Giacomini et al. (1982) fanden einen biexponentiellen Abfall der Gesamtplasmakonzentration-Zeit-Kurven, während die auf den ungebundenen Anteilen beruhende Kurve einen in der Eliminationsphase konkaven Verlauf annahm. Möglicherweise ist diese letzte Beobachtung auf die unterschiedliche Elimination der d- und l- Isomeren des Disopyramids zurückzuführen, die bis jetzt nur an Hunden nachgewiesen wurde (Giacomini et al. 1980). Die Elimination von Disopyramid beim Hund unterscheidet sich jedoch von der beim Menschen durch einen wesentlich höheren Anteil des Metabolismus (Karim et al. 1972), so daß

diese an Hunden erhaltenen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können.

Eine klinische Relevanz von kinetischen Untersuchungen über Disopyramid ist auch für Untersuchungen, die nur die Gesamtplasmakonzentration berücksichtigen, gewährleistet. So konnten Whiting et al. (1980), gestützt auf die aus Gesamtplasmakonzentrationen ermittelte Kinetik von Disopyramid (Bryson et al. 1978) einen guten Zusammenhang zwischen Pharmakodynamik und Kinetik von Disopyramid nachweisen.
Auch im Hinblick auf die nur geringe Verfügbarkeit von Routinemethoden zur Ermittlung der Eiweißbindung (Greenblatt et al. 1982) besteht weiterhin ein großer Bedarf an kinetischen Studien, die sich auf Gesamtplasmaspiegel beziehen.

Mit Hilfe der Ermittlung einer fiktiven peroralen Erhaltungsdosis aus den errechneten, individuellen kinetischen Parametern sollte versucht werden, unmittelbar eine für die klinische Praxis bedeutsame Größe anzugeben. Vielfach wird die Erhaltungsdosis entsprechend der erwarteten Eliminationshalbwertzeit den individuellen Verhältnissen eines Patienten angepaßt (Dettli 1973). Oben konnte jedoch gezeigt werden, daß die Körperelimination am besten durch die Körperclearance beschrieben wird. Auch die von Wagner et al. (1965) angegebene mathematische Beziehung zwischen der Steady-state-Serumkonzentration einer Substanz und verschiedenen kinetischen Parametern verknüpft für das 2-Kompartiment-Modell Erhaltungsdosis und Körperclearance eines Pharmakons miteinander (Gleichung (24), Abschn. 2.4.1.2.).
Anhand des Beispiels eines Patienten konnte in unserer

Studie gezeigt werden, daß die theoretisch aus der i.v.-Kinetik vorhergesagte Erhaltungsdosis tatsächlich in etwa die erwarteten Serumspiegel erreichen ließ. Dieses Ergebnis macht die für die Patienten unserer Studie errechnete Erhaltungsdosis nicht von vornherein für die Klinik gültig, ist aber ein Hinweis auf die klinische Relevanz dieser interessanten Größe. Ergänzend müssen Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit folgen, vor allem müßte noch gezeigt werden, daß die mit der Erhaltungsdosis erzielten Serumspiegel einen therapeutischen antiarrhythmischen Effekt bewirken.

Im Mittel ergab sich aus unseren Untersuchungen eine fiktive Erhaltungsdosis von 380 mg je Tag. Durch Relation zur Nierenfunktion konnten wiederum 57 % der totalen Varianz des Parameters Erhaltungsdosis erklärt werden. Da jedoch 43 % nicht erklärter Restvarianz verblieben, wurde auf die Erstellung eines Nomogramms verzichtet.

Zwischen der endogenen Kreatininclearance Cl_{Cr} (nach Hallynck et al. 1981a, ausgedrückt in ml/min/50 kg LBM) und der täglichen peroralen Disopyramid-Erhaltungsdosis D_{ss} (in mg/24 Stunden/50 kg LBM) bestand eine durch die folgende Gleichung beschriebene Beziehung (vgl. Abb. 17):

$$D_{ss} = 7{,}58 \cdot Cl_{Cr} + 116 \qquad (29).$$

Für eine Kreatininclearance von 100 ml/min/50 kg LBM ergibt sich eine mittlere perorale Tagesdosis von 874 mg, für 50 ml/min/50 kg LBM eine Dosis von 495 mg. Zwischen 40 und 15 ml/min/50 kg LBM kann eine mittlere Dosis von 324 mg je Tag veranschlagt werden,

zwischen 15 und 5 ml/min/50 kg LBM liegt sie im Mittel bei 192 mg je Tag, zwischen 5 und 1 ml/min/50 kg LBM bei täglich 139 mg. Rechnerisch ist für anephrische Patienten eine tägliche Disopyramid-Erhaltungsdosis von 116 mg angezeigt.
Eine Sättigungsdosis wurde nicht berechnet, da sie jedoch im wesentlichen auf das Verteilungsvolumen bezogen ist (Gibaldi und Perrier 1975, Wagner 1975), muß bei älteren Patienten (mit reduzierter Nierenfunktion) und Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin eine leichte Reduktion der empfohlenen Sättigungsdosis von 300 mg p.o. (Heel et al. 1978) erfolgen.
Die von Shen et al. (1980) berichteten Dosierungen für niereninsuffiziente Patienten liegen unterhalb der oben genannten Werte, ebenfalls die in zusammenfassenden Darstellungen empfohlenen (Heel et al. 1978, Koch-Weser 1980). Johnston et al. (1980) und Whiting und Elliott (1977) ermittelten bei ihren niereninsuffizienten Patienten unseren mittleren Dosierungen gut vergleichbare therapeutische Empfehlungen. Singh et al. (1981) gaben mit einer Normaldosis von 800 - 1200 mg je Tag für nicht niereninsuffiziente Patienten durchaus der Gleichung (29) entsprechende Werte an, während Heel et al. (1978) und Koch-Weser (1980) eher 400 - 600 mg je Tag für diese Patienten empfehlen. Im Vergleich mit unseren Daten muß jedoch berücksichtigt werden, daß ältere Patienten häufig eine auf z.B. 50 ml/min eingeschränkte Kreatininclearance aufweisen, ohne klinische Zeichen der Niereninsuffizienz zu besitzen. Gerade in einem solchen Fall ergeben sich identische Therapieempfehlungen nach Gleichung (29) und nach Heel et al. (1978).

Die vorliegende Studie kann insbesondere zur Aufhellung von Zusammenhängen zwischen der Kinetik von Disopyramid und verschiedenen klinischen Variablen beitragen. So wurden die Einflüsse von Alter, Geschlecht, Körpergröße, -gewicht, -oberfläche und -magermasse, von Serumkreatinin und Kreatininexkretionsrate im Urin auf die Pharmakokinetik von Disopyramid untersucht. Die Bedeutung einer bestehenden Herzmuskelinsuffizienz oder die Folgen einer Furosemidapplikation konnten dargestellt werden. Es blieben jedoch eine deutliche interindividuelle Variabilität der Kinetik von Disopyramid zurück. Die in dieser Arbeit errechnete perorale Erhaltungsdosis basiert auf der aus einer einmaligen Applikation gewonnenen Kinetik von Disopyramid. Der Einfluß einer Langzeittherapie insbesondere auf den Metabolismus von Disopyramid konnte nicht untersucht werden.

Aus den vorliegenden Untersuchungen kann sicherlich gefolgert werden, daß bei der Anwendung des Antiarrhythmikums Disopyramid an niereninsuffizienten Patienten eine Einschränkung der mittleren peroralen Erhaltungsdosis berücksichtigt werden muß. Der Kliniker muß jedoch auch auf eine unerwartete rasche oder eine sehr verzögerte Elimination von Disopyramid vorbereitet sein. Die antiarrhythmische Therapie mit Disopyramid bedarf also einer intensiven Kontrolle, wenn sie effektiv sein, den Patienten aber nicht gefährden soll. Dies gilt für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wahrscheinlich aber für alle Patienten. Die antiarrhythmische Wirkung wird für den Kliniker der wichtigste Maßstab sein. Vor allem in Zweifelsfällen kann allerdings die Ermittlung von Disopyramid-Serumspiegeln angezeigt sein, soweit eine solche Möglichkeit zur Analyse besteht. Nur auf diese Weise werden "echte

Therapieversager" von Patienten mit ungewöhnlicher Kinetik zu unterscheiden sein.
Berichten, die auf eine vermutlich höhere Empfindlichkeit herzmuskelinsuffizienter Patienten gegenüber Disopyramid hindeuten (Podrid et al. 1980) muß gerade im Hinblick auf die Analyse der Disopyramid-Serumkonzentrationen nachgegangen werden, um dieser einfachen Untersuchungsform zusätzlich Gewicht zu verleihen. Die Annahme eines mittleren "therapeutischen" Disopyramid-Serumspiegels von 4,0 µg/ml müßte dann korrigiert und die oben errechnete Erhaltungsdosis entsprechend angepaßt werden.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung stellt einen Beitrag zur Pharmakokinetik des Antiarrhythmikums Disopyramid dar. Es war das Ziel dieser Arbeit, die kinetischen Eigenschaften des genannten Pharmakons bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu ermitteln.
Dazu erhielten 30 Patienten mit einer endogenen Kreatininclearance zwischen 6,6 und 97,3 ml/min einen intravenösen Bolus von 64,4 bis 128,8 mg Disopyramid-Phosphat (entsprechend 50 bis 100 mg Disopyramid-Base). Kurz vor dem Bolus und etwa 5, 10, 15, 30 Minuten und 1, 2, 4, 8, 24 Stunden nach der i.v. Applikation wurden den Patienten Blutproben entnommen. Urinproben der Patienten wurden bis insgesamt 24 Stunden nach der Bolusgabe gesammelt.
Zur Analyse der Serum- und Urinkonzentrationen von Disopyramid wurde ein Hochleistungsflüssigkeitschromatographischer Assay (HPLC) in gegenüber den Literaturangaben modifizierter Form entwickelt, der die Abtrennung und zusätzliche Quantifizierung des mono-N-desalkylierten Hauptmetaboliten von Disopyramid beim Menschen erlaubte. Die Methode besteht aus einer Doppelextraktionsprozedur. Verglichen mit der direkten Injektion verdünnter Pharmakonlösungen ergab die Extraktionsprozedur eine Wiederfindungsrate von 98 % für Disopyramid, von 62 % für den mono-N-desalkylierten Metaboliten und von 95 % für den verwendeten internen Standard (P-chloro-Disopyramid). Die chromatographische Auftrennung erfolgte auf einem "Reversed-phase" - Säulenmaterial mit einem Eluenten aus einem Wasser/Methanol-Gemisch. Erst die Zugabe einer langkettigen Sulfonsäure und eines organischen quartärnären Ammoniumderivates erlaubte eine gute Auftrennung der Substanzen, verbunden

mit einer kurzen Analysenzeit von 4,0, 4,8 und 7,1 Minuten für Disopyramid, den Metaboliten und den internen Standard. Es konnte gezeigt werden, daß das Antiarrythmikum Lidocain eine dem internen Standard ähnliche Retentionszeit besitzt, daß jedoch andere Pharmaka wie Chinidin, Propafenon, Mexiletin, Propranolol, Verapamil, Isosorbiddinitrat, Furosemid und Diazepam mit der chromatographischen Analyse nicht interferierten. Für die täglich neu angefertigten Eichkurven wurden Standardproben mit Konzentrationen zwischen 0,5 und 8,0 µg/ml verwendet. Es wurden zur statistischen Qualitätskontrolle eingewogene Serumproben von 2,0 und 0,5 µg/ml für Disopyramid und den Metaboliten mitgeführt. Es ergab sich eine Intra-Assay-Variabilität für die angegebenen Konzentrationen von 1,8 bzw. 3,4 % bei Disopyramid und von 2,5 bzw. 3,7 % beim Metaboliten. Die Inter-Assay-Variabilität betrug dementsprechend für Disopyramid 2,4 bzw. 4,1 %, für den Metaboliten 2,8 bzw. 4,7 %.
Die Disopyramid-Serumkonzentration-Zeit-Kurven aller 30 Patienten zeigten einen biexponentiellen Verlauf.
Die Konzentration des Metaboliten im Serum war durchweg so gering, daß auf diesbezügliche weitere Auswertungen verzichtet wurde.
Mit einem selbst erstellten Rechnerprogramm zur nichtlinearen Regressionsanalyse unter Verwendung eines modifizierten Gauss-Newton-Algorithmus wurde die Disopyramid-Serumkonzentration-Zeit-Kurve einem offenen 2-Kompartiment-Modell mit Elimination aus dem zentralen Kompartiment angepaßt.
Es wurden verschiedene pharmakokinetische Parameter errechnet wie Disopyramid-Körperclearance, Eliminationskonstante bzw.-halbwertzeit, das fiktive Verteilungsvolumen im steady state, zusätzlich die renale und

extrarenale Disopyramid-Clearance.
Im Vergleich zu gesunden Probanden entsprechend den Literaturangaben ergaben sich im Mittel für unsere Patientengruppe ein kaum reduziertes Verteilungsvolumen (0,61 l/kg Körpergewicht), eine deutlich eingeschränkte Körperclearance (46,5 ml/min) und renale Clearance (14,5 ml/min). Die Eliminationshalbwertzeit war mit durchschnittlich 12,3 Stunden verlängert. Alle genannten kinetischen Parameter wiesen eine statistisch signifikante Abhängigkeit von der endogenen Kreatininclearance auf. Diese Abhängigkeit war für die renale Disopyramid-Clearance am größten (r=0,922), für die Disopyramid-Körperclearance und die Eliminationskonstante mit r=0,756 bzw. r=0,644 relativ eng, für das Verteilungsvolumen und die extrarenale Disopyramid-Clearance mit r=0,539 bzw. r=0,545 mäßig ausgeprägt.
Es konnte gezeigt werden, daß das zusätzliche Vorhandensein einer Herzinsuffizienz bei unseren Patienten ebensowenig wie die Applikation des Saluretikums Furosemid eine Änderung der Kinetik von Disopyramid hervorrief.
Auffallend war die Dosisabhängigkeit der untersuchten kinetischen Parameter, die sich beim Verteilungsvolumen und der renalen Clearance am deutlichsten auswirkte. Für die Eliminationskonstante war diese Abhängigkeit jedoch nicht nachzuweisen. Daraus konnte indirekt abgeleitet werden, daß Disopyramid einer konzentrationsabhängigen Plasmaeiweißbindung unterliegt.
Die Ermittlung einer Erhaltungsdosis von Disopyramid für den individuellen Patienten ergab die Möglichkeit der Umsetzung der kinetischen Größen in therapeutische Empfehlungen. An einem Patienten konnte gezeigt werden, daß die vorhergesagte Erhaltungsdosis zu den gewünschten Disopyramid-Serumspiegeln führte. Die der Disopyramid-Körperclearance direkt proportionale Erhaltungsdosis

wurde unter der Voraussetzung einer konstanten oralen Bioverfügbarkeit von Disopyramid von 70 % und einem mittleren steady state-Serumspiegel von 4,0 µg/ml angegeben. Diese errechnete, der Nierenfunktion angepaßte individuelle Erhaltungsdosis bezieht sich nur auf das Erreichen eines angenommenen "therapeutischen" Serumspiegels. Eine individuell unterschiedliche Empfindlichkeit des Myokards auf das Pharmakon wurden hierbei nicht berücksichtigt. Es werden Dosierungsempfehlungen für verschiedene Bereiche der Nierenfunktionseinschränkung gegeben, die allerdings aufgrund der bei den untersuchten Patienten deutlichen interindividuellen Variabilität der Disopyramid-Kinetik nur als Richtwerte dienen können.

Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. U. Peters möchte ich meinen herzlichsten Dank aussprechen für die Überlassung des Arbeitsgebietes. Die fruchtbaren Diskussionen mit ihm, sein Rat, aber auch seine Ermunterung waren für mich eine unschätzbare Hilfe.

Herrn Prof. Dr. W. Schneider, Direktor der Medizinischen Klinik A, danke ich für die freundliche Überlassung des Arbeitsplatzes und der chromatographischen Apparatur.

Frau J. Krokou-Karagiannis bin ich für ihre Unterstützung bei der Bestimmung der Disopyramid-Konzentrationen sehr dankbar.

Allen Patienten, die durch ihre selbstlose Teilnahme diese Studie erst ermöglichten, sei an dieser Stelle noch einmal herzlichst gedankt.

Meiner Ehefrau danke ich sehr herzlich für die mühevolle Erstellung der maschinenschriftlichen Fassung dieses Manuskripts.

6. Literaturverzeichnis

Ahokas, J.T., C. Davies, P.J. Ravenscroft:
Simultaneous analysis of disopyramide and quinidine in plasma by high-performance liquid chromatography.
J. Chromatogr. 183, 65-71 (1980)

Aitio, M.-L.:
Plasma concentrations and protein binding of disopyramide and mono-N-dealkyldisopyramide during chronic oral disopyramide therapy.
Br. j. Clin. Pharmacol. 11, 369-376 (1981)

Aitio, M.-L., A.Aitio:
Induction of disopyramide N-dealkylation by phenobarbital and disopyramide in rat liver.
Arch. Int. Pharmacodyn. 239, 16-23 (1979)

Aitio, M.-L., H. Allonen, J. Kanto, R. Mäntylä:
The pharmacokinetics of disopyramide and mono-N-dealkyl-disopyramide in humans.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 20, 219-226 (1982)

Aitio, M.-L., T. Vuorenmaa:
Enhanced metabolism and diminished efficacy of disopyramide by enzyme induction?
Br. J. Clin. Pharmacol. 9, 149-152 (1980)

Arant, B.S., C.M. Edelmann, A. Spitzer:
The Congruence of creatinine and inulin clearances in children: Use of the Technicon AutoAnalyzer.
J. Pediatr. 81, 559-561 (1972)

Baines, M.W., J.E.Davies, D.N. Kellett, P.L. Munt:
Some pharmacological effects of disopyramide and a metabolite.
J. Int. Med. Res. 4, Suppl. 1, 5-7 (1976)

Befeler, B., A. Castellanos, D.E. Wells, M.C. Vagueiro, B.K. Yeh:
Electrophsiologic effects of the antiarrhythmic agent disopyramide phosphate.
Am. J. Cardiol. 35, 282-287 (1975)

Belpaire, F.M., M.D. Bogaert, M.D. Mussche:
Influence of acute renal failure on the protein binding of drugs in animals and in man.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 11, 27-32 (1977)

Benet, L.Z., R.L. Galeazzi:
Non-compartmental determination of the steady state volume of distribution.
J. Pharm. Sci. 68, 1071-1074 (1979)

Berlyne, G.M., H. Varley, S. Nilwarangkur, M. Hoerni:
Endogenous creatinine clearance and glomerular filtration rate.
Lancet 2, 874-876 (1964)

Bidlingmeyer, B.A.:
Separation of ionic compounds by reversed-phase liquid chromatography: an update of ion-pairing techniques.
J. Chromatogr. Sci. 18, 525-539 (1980)

Bidlingmeyer, B.A., S.N. Deming, W.P. Price, B. Sachok, M. Petrusek:
Retention mechanism for reversed-phase ion-pair liquid chromatography.
J. Chromatogr. 186, 419-434 (1979)

Birkhead, J.S., E.M. Vaughan Williams:
Dual effect of disopyramide on atrial and atrioventricular conduction and refractory periods.
Br. Heart J. 39, 657-660 (1977)

Boland, J., N. Lisin, R. Marcelle, J. Carlier:
Effets du disopyramide intraveineux sur l'hemodynamique de patients hospitalisés en unités de soins intensifs.
Arch. Int. Pharmacodyn. 224, 145-151 (1976)

Boebis, W.W.:
Alteration of plasma albumin in relation to decreased drug binding in uremia.
Clin. Pharmacol. Ther. 22, 147-153 (1977)

Boxenbaum, H.G., S. Riegelman, R.M. Elashoff:
Statistical estimations in pharmacokinetics.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 2, 123-148 (1974)

Brater, D.C.:
The pharmacological role of the kidney.
Drugs 19, 31-48 (1980)

Bredesen, J.E., E. Pike, P.K.M. Lunde:
Plasma binding of disopyramide and mono-N-dealkyl-disopyramide.
Br. J. Clin. Pharmacol. 14, 673-676 (1982)

Breithardt, G., K. Haerten, L. Seipel:
Zur antiarrhythmischen Wirksamkeit von Disopyramid bei ventrikulären Extrasystolen und Vorhofflimmern.
Z. Kardiol. 65, 713-723 (1976)

Breithardt, G., E. Jochum, H. Kuhn, L. Seipel:
Die Wirkung verschiedener Antiarrhythmika auf die systolischen Zeitintervalle bei Normalpersonen.
Z. Kardiol. 67, 680-687 (1978)

Breithardt, G., L. Seipel, R.-R. Abendroth:
Comparison of the antiarrhythmic efficacy of disopyramide and mexiletine against stimulus-induced ventricular tachycardia.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 3, 1026-1037 (1981)

Breithardt, G., L. Seipel, E. Höhfeld, A. Both., F. Loogen:
Pharmakologische Beeinflussung der 'sinuatrialen Leitungszeit' und der Sinusknotenautomatie beim Menschen.
Z. Kardiol. 64, 895-906 (1975)

Breithardt, G., L. Seipel, J. Lersmacher, R.-R. Abendroth:
Comparative study of the antiarrhythmic efficacy of mexiletine and disopyramide in patients with chronic ventricular arrhythmias.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 4, 276-284 (1982)

Bryson, S.M., C.J. Cairns, B. Whiting:
Disopyramide pharmacokinetics during recovery from myocardial infarction.
Br. J. Clin. Pharmacol. 13, 417-421 (1982)

Bryson, S.M., J.R. Lawrence, W.H. Steele, B.C. Campbell, H.L. Elliott, D.J. Sumner:
The influence of protein binding on disopyramide clearance.
Br. J. Clin. Pharmacol. 12, 287P-288P (1981)

Bryson, S.M., B. Whiting, J.R. Lawrence:
Disopyramide serum and pharmacological effect kinetics applied to the assessment of bioavailability.
Br. J. Clin. Pharmacol. 6, 409-419 (1978)

Camara, A.A., K.D. Arn, A. Reimer, L.H. Newburgh:
The twenty-four hour endogenous creatinine clearance as a clinical measure of the functional state of the kidneys.
J. Lab. Clin. Med. 37, 743-763 (1951)

Carrie, B.J., H.V. Golbetz, A.S. Michaels, B.D. Myers:
Creatinine: an inadequate filtration marker in glomerular diseases.
Am. J. Med. 69, 177-182 (1980)

Cockcroft, D.W., M.H. Gault:
Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.
Nephron 16, 31-41 (1976)

Craig, R., T.P. Gibson, P. Murphy, A. Quintanilla:
Reduced metabolism and intestinal absorption of D-xylose in renal failure.
Am. Soc. Nephrol. 11, 14A (1978)

Cunningham, J.L., D.I. Shen, I. Shudo, D.L. Azarnoff:
The effects of urine pH and plasma protein binding on the renal clearance of disopyramide.
Clin. Pharmacokinet. 2, 373-383 (1977)

Cunningham, J.L., D.I. Shen, I. Shudo, D.L. Azarnoff:
The effect of nonlinear disposition kinetics on the systemic availability of disopyramide.
Br. J. Clin. Pharmacol. 5, 343-346 (1978)

Danilo, P., A.J. Hordof, M.R. Rosen:
Effects of disopyramide on electrophysiologic properties of canine cardiac purkinje fibers.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 201, 701-710 (1977)

David, B.M., B.W. Madsen, K.F. Ilett:
Plasma binding of disopyramide.
Br. J. Clin. Pharmacol. 9, 614-618 (1980)

Dean, R.R., D.M. Ferguson:
Effects of disopyramide on the A-V conduction system.
Arch. Int. Pharmacodyn. 190, 183-189 (1971)

Deano, D.A., D. Wu, R.K. Mautner, R.H. Sherman, A.E. Ehsani, K.M. Rosen:
The antiarrhythmic efficacy of intravenous therapy with disopyramide phosphate.
Chest 71, 597-606 (1977)

De Backer, M., E. Stoupel, R.J. Kahn:
Efficacy of intravenous disopyramide in acute cardiac arrhythmias.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 19, 11-18 (1981)

De Jong, G.J.:
The use of a pre-column for the direct high-performance liquid chromatographic determination of the antidepressants clovoxamine and fluvoxamine in plasma.
J. Chromatogr. 183, 203-211 (1980)

Desai, J.M., M. Scheinmann, R.W. Peters, J. O'Young:
Electrophysiological effects of disopyramide in patients with bundle branch block.
Circulation 59, 215-225 (1979)

Dettli, L.:
Translation of pharmacokinetics to clinical medicine.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 1, 403-418 (1973)

DiGregorio, G.J., A.J. Piraino, E.K. Ruch, P.J. Basseches:
Investigation of digoxin, quinidine, and disopyramide interactions in rats utilizing parotid saliva, blood, and other tissues.
J. Pharm. Sci. 71, 211-213 (1982)

Dixon, W.J., M.B. Brown, L. Engelman, J.W. Frane, M.A. Hill, R.I. Jennrich, J.D. Toporek:
BMDP Statistical Software 1981.
University of California Press, Berkeley, Los Angeles, London, 1981

Doering, W.:
Quinidine digoxin interaction.
N. Engl. J. Med. 301, 400-404 (1979)

Draper, N.R., H. Smith:
Applied Regression Analysis.
John Wiley & Sons, New York, London, Sydney, 1966

Dreifus, L.S.:
The electrophysiology of Norpace. Part I.
Angiology 26, Suppl. 1, 111-115 (1975)

Dubetz, D.K., N.N. Brown, W.D. Hooper, M.J. Eadie, J.H. Tyrer:
Disopyramide pharmacokinetics and bioavailability.
Br. J. Clin. Pharmacol. 6, 279-281 (1978)

DuBois, D., E.F. DuBois:
A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.
Arch. Int. Med. 17, 863-871 (1916)

Ejvinsson, G.:
Effect of quinidine on plasma concentrations of digoxin.
Br. Med. J. 1, 279-280 (1978)

Engelhardt, H.:
Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie.
2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977

Epstein, F.H., J.P. Merrill, R.W. Schrier, S.J. Guggenheim, L.R. Freedman, B. Lytton:
Disorders of the kidneys and urinary tract. In:
Thorn, G.W., R.D. Adams, E. Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Petersdorf (eds.), Harrison's Principles of Internal Medicine, 8th Edition, McGraw-Hill Kogakusha, Tokio, 1977

Flood, J.G., G.M. Bowers, R.B. McComb:
Simultaneous liquid-chromatographic determination of three antiarrhythmic drugs: disopyramide, lidocaine, and quinidine.
Clin. Chem. 26, 197-200 (1980)

Folin, O.:
On the determination of creatinine and creatine in urine.
J. Biol. Chem. 17, 469-474 (1914a)

Folin, O.:
On the determination of creatinine and creatine in blood, milk and tissues.
J. Biol. Chem. 17, 475-481 (1914b)

Giacomini, K.M., J.C. Giacomini, S.E. Swezey, T.F. Blaschke:
Stereoselective disposition of disopyramide in the dog.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 2, 825-832 (1980)

Giacomini, K.M., S.E. Swezey, K. Turner-Tamiyasu, T.F. Blaschke:
The effect of saturable binding to plasma proteins on the pharmacokinetic properties of disopyramide.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 10, 1-14 (1982)

Gibaldi, M., J.R. Koup:
Pharmacokinetic concepts - drug binding, apparent volume of distribution and clearance.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 20, 299-305 (1981)

Gibaldi, M., G. Levy, P.J. McNamara:
Effect of plasma protein and tissue binding on the biologic half-life of drugs.
Clin. Pharmacol. Ther. 24, 1-4 (1978)

Gibaldi, M., D. Perrier:
Pharmacokinetics.
Marcel Dekker, New York, 1975

Gibson, T.P., A.J. Atkinson, E. Matusik, L.D. Nelson, W.A. Briggs:
Kinetics of procainamide and N-acetylprocainamide in renal failure.
Kidney Int. 12, 422-429 (1977)

Gibson, T.P., G.R. Grannemann, J.E. Kallal, L.T. Sennello:
Cesulodin kinetics in renal impairment.
Clin. Pharmacol. Ther. 31, 602-608 (1982)

Graffner, C., P.O.G. Lagerström, P.N.G. Lundborg, O.F. Rönn:
Relative absorption of disopyramide as determined by liquid chromatography following acute administration of standard capsules and controlled-release tablets.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 19, 414-420 (1981)

Grant, A.M., R.J. Marshall, C.I. Ankier:
Some effects of disopyramide and its N-dealkylated metabolite on isolated nerve and cardiac muscle.
Eur. J. Pharmacol. 49, 389-394 (1978)

Greenblatt, D.J., E.M. Sellers, J. Koch-Weser:
Importance of protein binding for the interpretation of serum or plasma drug concentrations.
J. Clin. Pharmacol. 22, 259-263 (1982)

Gugler, R., D.W. Shoeman, D.H. Huffman, J.D. Cohlmia, D.L. Azarnoff:
Pharmacokinetics of drugs in patients with the nephrotic syndrome.
J. Clin. Invest. 55, 1182-1189 (1975)

Härtel, G., A. Louhija, A. Konttinen:
Disopyramide in the prevention of recurrence of atrial fibrillation after electroconversion.
Clin. Pharmacol. Ther. 15, 551-555 (1974)

Hager, W.D., P. Fenster, M. Mayersohn, D. Perrier, P. Graves, F.I. Marcus, S. Goldman:
Digoxin-quinidine interaction. Pharmacokinetic evaluation.
N. Engl. J. Med. 300, 1238-1241 (1979)

Hallynck, T., H.H. Soep, J. Thomis, J. Boelaert, R. Daneels, J.P. Fillastre, F. DeRosa, E. Rubinstein, M. Hatala, J. Spousta, L. Dettli:
Prediction of creatinine clearance from serum creatinine concentration based on lean body mass.
Clin. Pharmacol. Ther. 30, 414-421 (1981a)

Hallynck, T., H.H. Soep, J.A. Thomis, J. Boelaert, R. Daneels, L. Dettli:
Should clearance be normalized to body surface or to lean body mass?
Br. J. Clin. Pharmacol. 11, 523-526 (1981b)

Harper, H.A., G. Löffler, P.E. Petrides, L. Weiss:
Physiologische Chemie.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1975

Haughey, D.B., J.J. Lima:
Influence of blood collection technique on the plasma protein binding of disopyramide.
Drug Intell. Clin. Pharm. 15, 478-479 (1981)

Haycock, G.B.:
Old and new tests of renal function.
J. Clin. Pathol. 34, 1276-1281 (1981)

Hinderling, P.H., J. Bres, E.R. Garrett:
Protein binding and erythrocyte partitioning of disopyramide and its monodealkylated metabolite.
J. Pharm. Sci. 63, 1684-1690 (1974)

Hinderling, P.H., E.R. Garrett:
Pharmacokinetics of the antiarrhythmic disopyramide in healthy humans.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 4, 199-230 (1976a)

Hinderling, P.H., E.R. Garrett:
Pharmacodynamics of the antiarrhythmic disopyramide in humans: Correlation of the kinetics of the drug and its effects.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 4, 231-242 (1976b)

Hombach, V., F. Hespe, D. Gil-Sanchez, M.D. Freyland, D.W. Behrenbeck, H. Krüger, M. Tauchert, H.H. Hilger:
Elektrophysiologische Wirkungen von Disopyramid am menschlichen Reizleitungssystem.
Z. Kardiol. 67, 527-533 (1978)

Hood, B., P.-O. Attman, J. Ahlmen, R. Jagenburg:
Renal hemodynamics and limitations of creatinine clearance in determining filtration rate in glomerular disease.
Scand. J. Urol. Nephrol. 5, 154-161 (1971)

Hooymans, P.M., F.W.H.M. Merkus:
Effect of quinidine on plasma concentrations of digoxin.
Br. Med. J. 2, 1022 (1978)

Hulting, J., B. Jansson:
Antiarrhythmic and electrocardiographic effects of single oral doses of disopyramide.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 11, 91-99 (1977)

Hulting, J., G. Rosenhamer:
Antiarrhythmic and haemodynamic effects of intravenous and oral disopyramide in patients with ventricular arrhythmias.
J. Int. Med. Res. 4, Suppl. 1, 90-95 (1976)

Ilett, K.F., P.L. Hackett, L.J. Dusci, R. Tjokrosetio:
Assay of disopyramide in plasma by high-pressure liquid chromatography.
J. Chromatogr. 154, 325-329 (1978)

Ilett, K.F., B.W. Madsen, J.D. Woods:
Disopyramide kinetics in patients with acute myocardial infarction.
Clin. Pharmacol. Ther. 26, 1-7 (1979)

Jaffe, M.:
Über den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins.
Z. Physiol. Chem. 10, 391-396 (1886)

Jelliffe, R.W.:
Creatinine clearance: Bedsite estimate.
Ann. Int. Med. 79, 604-605 (1973)

Jensen, G., B. Sigurd, A. Uhrenholt:
Haemodynamic effects of intravenous disopyramide in heart failure.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 8, 167-173 (1975)

Johnston, A., J. Hamer:
Serum protein binding of disopyramide.
Br. J. Clin. Pharmacol. 12, 288P-289P (1981)

Johnston, A., J.A. Henry, S.J. Warrington, N.A.J. Hamer:
Pharmacokinetics of oral disopyramide phosphate in patients with renal impairment.
Br. J. Clin. Pharmacol. 10, 245-248 (1980)

Josephson, M.E., A.R. Caracta, S.H. Lau, J.J. Gallagher, A.N. Damato:
Electrophysiologic evaluation of disopyramide in man.
Am. Heart J. 86, 771-780 (1973)

Jounela, A.J., P.J. Pentikäinen, K. Oksanen:
The pharmacokinetics of disopyramide in patients with acute myocardial infarction.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 20, 276-282 (1982)

Kabra, P.M., S.-H. Chen, L.J. Marton:
Liquid-chromatographic determination of antidysrhythmic drugs: Procainamide, lidocaine, quinidine, disopyramide, and propranolol.
Ther. Drug Monit. 3, 91-101 (1981)

Kalman, S.M., D.R. Clark:
Drug assay: The strategy of therapeutic drug monitoring.
Masson Publishing USA, New York, Paris, Barcelona, Mailand, Mexiko-City, Rio de Janeiro, 1979

Kampmann, J., K. Siersbaek-Nielsen, M. Kristensen, J. Molholmhansen:
Rapid evaluation of creatinine clearance.
Acta Med. Scand. 196, 517-520 (1974)

Karim, A.:
The pharmacokinetics of Norpace.
Angiology 26, Suppl. 1, 85-98 (1975)

Karim, A., R.E. Ranney, S. Kraychy:
Species differences in the biotransformation of a new antiarrhythmic agent, disopyramide phosphate.
J. Pharm. Sci. 61, 888-893 (1972)

Kimura, E., S. Mashima, T. Tanaka:
Clinical evaluation of antiarrhythmic effects of disopyramide by multiclinical controlled double-blind metnods.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 18, 338-343 (1980)

Koch-Weser, J.:
Drug therapy, disopyramide.
N. Engl. J. Med. 300, 957-962 (1979)

Kojima, M.:
Effects of disopyramide on transmembrane action potentials in guinea-pig papillary muscles.
Eur. J. Pharmacol. 69, 11-24 (1981)

Kus, T., B.I. Sasyniuk:
Electrophysiological actions of disopyramide phosphate on canine ventricular muscle and Purkinje fibres.
Circ. Res. 37, 844-854 (1975)

Lagerström, P.-O., B.-A. Persson:
Liquid chromatography in the monitoring of plasma levels of antiarrhythmic drugs.
J. Chromatogr. 149, 331-340 (1978)

Landmark, K., J.E. Bredesen, E. Thaulow, S. Simonsens, J.P. Amlie:
Pharmacokinetics of disopyramide in patients with imminent to moderate cardiac failure.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 19, 187-192 (1981)

Landmark, K., L. Storstein, A. Larsen:
Disopyramide plasma levels in cardiac patients on maintenance therapy.
Acta Med. Scand. 206, 385-389 (1979)

Lawrence, J.R., S.M. Bryson, D.J. Sumner, B.C. Campbell, B. Whiting:
The renal clearance of disopyramide after bolus intravenous injection.
Biopharm. Drug Dispos. 1, 51-57 (1979)

Leahey, E.B., J.A. Reiffel, R.E. Drusin, R.H. Heissenbuttel, W.P. Lovejoy, J.T. Bigger:
Interaction between quinidine and digoxin.
J. Am. Med. Assoc. 240, 533-534 (1978)

Leahey, E.B., J.A. Reiffel, E.G.V. Giardina, J.T. Bigger:
The effect of quinidine and other oral antiarrhythmic drugs on serum digoxin.
Ann. Int. Med. 92, 605-608 (1980)

Lee, D.P.:
Reversed-phase HPLC from pH 1 to 13.
J. Chromatogr. Sci. 20, 203-208 (1982)

Levites, R., G.J. Anderson:
Electrophysiological effects of disopyramide phosphate during experimental myocardial ischemia.
Am. Heart J. 98, 339-344 (1979)

Levy, G., T. Baliah, J.A. Procknal:
Effect of renal transplantation on protein binding of drugs in serum of donor and recipient.
Clin. Pharmacol. Ther. 20, 512-516 (1976)

Lima, J.J.:
Liquid chromatographic analysis of disopyramide and its mono-N-dealkylated metabolite.
Clin. Chem. 25, 405-408 (1979)

Lima, J.J., H. Boudoulas, M. Blanford:
Concentration-dependence of disopyramide binding to plasma protein and its influence on kinetics and dynamics.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 219, 741-747 (1981)

Marquardt, D.W.:
An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters.
J. Soc. Indust. Appl. Math. 11, 431-441 (1963)

Martin, M.A., N.D.S. Bax, G.T. Tucker:
Disopyramide and lignocaine. A comparison of cardiac effects using echocardiography.
Br. J. Clin. Pharmacol. 10, 237-244 (1980)

McHenry, M.C., T.L. Gavan, R.W. Gifford, N.A. Geurkink, R.A. Van Ommen, M.A. Town, J.G. Wagner:
Gentamicin dosages for renal insufficiency: Adjustments based on endogenous creatinine clearance and serum creatinine concentration.
Ann. Int. Med. 74, 192-197 (1971)

Meffin, P.J., S.R. Harapat, D.C. Harrison:
High pressure liquid chromatographic analysis of drugs in biological fluids. III. Analysis of disopyramide and its mono-N-dealkylated metabolite in plasma and urine.
J. Chromatogr. 132, 503-510 (1977)

Meffin, P.J., E.W. Robert, R.A. Winkle, S. Harapat, F.A. Peters, D.C. Harrison:
Role of concentration-dependent plasma protein binding in disopyramide disposition.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 7, 29-46 (1979)

Metzler, C.M., G.L. Elfring:
Curve fitting and modeling in pharmacokinetics: A response.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 6, 443-446 (1978)

Mirro, M.J., A.M. Watanabe, J.C. Bailey:
Anticholinergic effects of disopyramide: Blockade of the muscarinic cholinergic receptor.
Circulation 57/58, Suppl. 2, 713 (1978)

Mokler, C.M., R.A. Hillmann:
Nature of the anticholinergic action of some antiarrhythmic drugs.
Pharmacol. Res. Commun. 4, 171-178 (1972)

Mokler, C.M., C.G. Van Arman:
Pharmacology of a new antiarrhythmic agent, diisopropyl-amino-a-phenyl-a-(2-pyridyl)butyramide (SC-7031).
J. Pharmacol. Exp. Ther. 136, 114-124 (1962)

Muir, K.T., S. Riegelman:
Curve fitting and modeling in pharmacokinetics. Editorial comment.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 7, 685-687 (1979)

Naqvi, N., D.S. Thompson, W.E. Morgan, B.T. Williams, D.J. Coltart:
Haemodynamic effects of disopyramide in patients after open-heart surgery.
Br. Heart J. 42, 587-594 (1979)

Neuss, H., J. Buss, W. Marhoffer, F.J. Bub:
Klinische Wirksamkeit von Disopyramid bei ventrikulären Extrasystolen - Doppelblindstudie unter Einsatz der Langzeit-EKG-Registrierung.
Herz/Kreisl. 11, 375-379 (1979)

Niarchos, A.P.:
Disopyramide: Serum level and arrhythmia conversion.
Am. Heart J. 92, 57-64 (1976)

Nygard, G., W.H. Shelver, S.K.W. Khalil:
Sensitive high-pressure liquid chromatographic determination of disopyramide and mono-N-dealkyldisopyramide.
J. Pharm. Sci. 68, 1318-1320 (1979)

Ochs, H.R., G. Bodem, D.J. Greenblatt:
Impairment of digoxin clearance by coadministration of quinidine.
J. Clin. Pharmacol. 21, 396-400 (1981)

Olbermann, M., H. Just, H. Guckenbiehl, K.F. Lang:
Antiarrhythmische Therapie mit Disopyramid bei ventrikulären Extrasystolen.
Med. Klin. 71, 593-598 (1976)

Patterson, E., J.K. Gibson, B.R. Lucchesi:
Electrophysiologic effects of disopyramide phosphate on reentrant ventricular arrhythmia in conscious dogs after myocardial infarction.
Am. J. Cardiol. 46, 792-799 (1980)

Pedersen, P.V.:
Curve fitting and modeling in pharmacokinetics and some practical experiences with NONLIN and a new program FUNFIT.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 5, 513-531 (1977)

Pedersen, P.V.:
Curve fitting and modeling in pharmacokinetics: Reply from the author.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 6, 447-449 (1978)

Peters, U., T. Risler, B. Grabensee, U. Falkenstein, J. Krokou:
Interaktion von Chinidin und Digitoxin beim Menschen.
Dtsch. Med. Wschr. 105, 438-442 (1980)

Pfeiffer, M.:
COMPT, a time-sharing program for nonlinear regression analysis of compartmental models of drug distribution.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 1, 137-163 (1973)

Podrid, P.J., A. Schoeneberger, B. Lown:
Congestive heart failure caused by oral disopyramide.
N. Engl. J. Med. 302, 614-617 (1980)

Rangno, R.W., W. Warnica, R.I. Ogilvie, J. Kreeft, E. Bridger:
Correlation of disopyramide pharmacokinetics with efficacy in ventricular tachyarrhythmia.
J. Int. Med. Res. 4, Suppl. 1, 54-58 (1976)

Ranney, R.E., R.R. Dean, A. Karim, F.M. Radzialowski:
Disopyramide phosphate: Pharmacokinetic and pharmacologic relationships of a new antiarrhythmic agent.
Arch. Int. Pharmacodyn. 191, 162-188 (1971)

Rick, W.:
Klinische Chemie und Mikroskopie.
8. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York, 1977

Riegelman, S., J.C.K. Loo, M. Rowland:
Shortcomings in pharmacokinetic analysis by conceiving
the body to exhibit properties of a single compartment.
J. Pharm. Sci. 57, 117-123 (1968a)

Riegelman, S., J.C.K. Loo, M. Rowland:
Concept of a volume of distribution and possible
errors in evaluation of this parameter.
J. Pharm. Sci. 57, 128-133 (1968b)

Risler, T., U. Peters, M. Burk, B. Grabensee, L. Seipel:
Interaktion zwischen Digoxin und Disopyramid.
Z. Kardiol. 71, 198 (1982)

Risler, T., U. Peters, B. Grabensee, L. Seipel, J. Krokou:
Untersuchungen zur Interaktion von Chinidin und
Digoxin beim Menschen.
Dtsch. Med. Wschr. 104, 1523-1526 (1979)

Sachs, L.:
Angewandte Statistik.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974

Sadée, W., G.C.M. Beelen:
Drug level monitoring.
John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane,
Toronto, 1980

Sasyniuk, B.I., T. Kus:
Cellular electrophysiologic changes induced by disopyramide phosphate in normal and infarcted hearts.
J. Int. Med. Res. 4, Suppl. 1, 20-25 (1976)

Schenck-Gustafsson, K., R. Dahlqvist:
Pharmacokinetics of digoxin in patients subjected to the quinidine-digoxin interaction.
Br. J. Clin. Pharmacol. 11, 181-186 (1981)

Scholz, H.:
Disopyramid-phosphat: Elektrophysiologische und inotrope Wirkungen am Katzenpapillarmuskel im Vergleich mit Chinidin.
Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 26, 469-473 (1976)

Seipel, L., G. Breithardt, A. Both:
Elektrophysiologische Effekte der Antiarrhythmika Disopyramid und Propafenon auf das menschliche Reizleitungssystem.
Z. Kardiol. 64, 731-740 (1975)

Sekiya, A., E.M. Vaughan Williams:
A comparison of the antifibrillatory actions and effects of intracellular cardiac potentials of pronethialol, disopyramide and quinidine.
Br. J. Pharmacol. 21, 473-481 (1963)

Shen, D.D., J.L. Cunningham, I. Shudo, D.L. Azarnoff:
Disposition kinetics of disopyramide in patients with renal insufficiency.
Biopharm. Drug Dispos. 1, 133-140 (1980)

Siersbaek-Nielsen, K., J.M. Hansen, J. Kampmann, M. Kristensen:
Rapid evaluation of creatinine clearance.
Lancet 1, 1133-1134 (1971)

Singh, B.N., Y.W. Cho, H.P. Kuemmerle:
Clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs:
A review and overview, part I - III.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 19,
139-151, 185-199, 239-248 (1981)

Skov, P.E.:
Glomerular filtration rate in patients with severe and very severe renal insufficiency.
Acta Med. Scand. 187, 419-428 (1970)

Smith, W.S., L. Vismara, R.B. Kalmansohn, R.V. Jutzy, W.R. Cook, D.M. Pugh, R. Berman, J.C. Laidlaw, C. Oshrain, L.S. Dreifus, T. Nisbet:
Clinical studies of Norpace. Part I - XI.
Angiology 26, Suppl. 1, 124-153 (1975)

Sokolowski, A., K.-G. Wahlund:
Peak tailing and retention behaviour of tricyclic antidepressant amines and related hydrophobic ammonium compounds in reversed-phase ion-pair liquid chromatography on alkyl-bonded phases.
J. Chromatogr. 189, 299-316 (1980)

Spurrell, R.A.J., C.W. Thorburn, J. Camm, E. Sowton, D.C. Denchar:
Effects of disopyramide on electrophysiological properties of specialized conduction system in man and on accessory atrioventricular pathway in Wolff-Parkinson-White syndrome.
Br. Heart J. 37, 861-867 (1975)

Stauch, M., N. Grewe, H. Nissen:
Wirkung von Disopyramid-Phosphat bei Extrasystolie in Ruhe und unter Belastung.
Münch. Med. Wschr. 118, 331-334 (1976)

Vasiliades, J., C. Owens, F. Ragusa:
Disopyramide determination by gas chromatography, liquid chromatography, and gas-chromatography-mass spectrometry.
Clin. Chem. 25, 1900-1904 (1979)

Vaughan-Williams, E.M.:
The classification of antiarrhythmic drugs. In:
Sandoe, E., E. Flenstedt-Jensen, K.H. Olesen (eds.),
Symposium on cardiac arrhythmias, Astra, Södertälje, Schweden, 1970

Vismara, L.A., D.T. Mason, R.A. Amsterdam:
Disopyramide phosphate: Clinical efficacy of a new oral antiarrhythmic drug.
Clin. Pharmacol. Ther. 16, 330-335 (1974)

Vismaral L.A., Z. Vera, R.R. Miller, D.T. Mason:
Efficacy of disopyramide phosphate in the treatment of refractory ventricular tachycardia.
Am. J. Cardiol. 39, 1027-1034 (1977)

Wagner, J.G.:
Fundamentals of clinical pharmacokinetics.
Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois, 1975

Wagner, J.G., J.I. Northolm, C.D. Alway, O.S. Carpenter:
Blood levels of drugs at the equilibrium state after multiple dosing.
Nature 207, 1301-1302 (1965)

Ward, J.W., G.R. Kinghorn:
The pharmacokinetics of disopyramide following myocardial infarction with special reference to oral and intravenous dose regimens.
J. Int. Med. Res. 4, Suppl. 1, 49-53 (1976)

Wesley, J.F., F.D. Lasky:
High performance liquid chromatographic analysis of the antiarrhythmic drugs procainamide, disopyramide, quinidine, propranolol, and metabolites from serum extracts.
Clin. Biochem. 14, 113-118 (1981)

Whiting, B. H.L. Elliott:
Disopyramide in renal impairment.
Lancet 2, 1363 (1977)

Whiting, B., N.H.G. Holford, L.B. Sheiner:
Quantitative analysis of the disopyramide concentration-effect relationship.
Br. J. Clin. Pharmacol. 9, 67-75 (1980)

Wijnand, H.P., C.J. Timmer:
Curve fitting and modeling in pharmacokinetics: All programs are equal, but some programs are more equal than others.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 7, 681-684 (1979)

Wong, D., W.A. Colburn, M. Gibaldi:
Fitting concentration-time data to biexponential equations.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 7, 97-100 (1979)

Yeh, B.K., P.K. Sung, B.J. Scherlag:
Effects of disopyramide on electrophysiological and mechanical properties of the heart.
J. Pharm. Sci. 62, 1924-1929 (1973)

Lebenslauf

Am 12.5.1955 wurde ich in Gottsbüren, Kreis Hofgeismar, als erstes von drei Kindern der Eheleute Rudolf Burk und Grete, geb. Krummel, geboren.
Zwischen 1962 und 1966 besuchte ich eine Grundschule in Monheim, von 1966 bis 1974 das Gymnasium Koblenzer Straße in Düsseldorf. Dort erhielt ich 1974 das Reifezeugnis.
Meinen Zivildienst leistete ich zwischen 1974 und 1976 ab.
Seit 1976 studierte ich an der Universität Düsseldorf Medizin. Dieses Studium konnte ich im November 1982 mit der Ärztlichen Prüfung abschließen.
Im Jahre 1980 heiratete ich meine Ehefrau Barbara, geb. Scherf. Unsere Tochter Stefanie wurde im Dezember 1982 geboren.